

1945
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944-1945

N°

41

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Pierre SOULIER

Interne des hôpitaux de Paris

7 JANV 1945

LA PROTHROMBINE ET LA VITAMINE K CHEZ L'ENFANT

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur

PARIS
ÉTABLISSEMENTS BUSSON
117, RUE DES POISSONNIERS

1944

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

SOULIER (Jean-Pierre).

— La Prothrombine et la Vitamine K chez l'Enfant. — *Paris, Etablissements Busson, 1944, in-8°, 184 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944-1945, N°)

SOULIER (Jean-Pierre).

— La Prothrombine et la Vitamine K chez l'Enfant. — *Paris, Etablissements Busson, 1944, in-8°, 184 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944-1945, N°)

SOULIER (Jean-Pierre).

— La Prothrombine et la Vitamine K chez l'Enfant. — *Paris, Etablissements Busson, 1944, in-8°, 184 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944-1945, N°)

SOULIER (Jean-Pierre).

— La Prothrombine et la Vitamine K chez l'Enfant. — *Paris, Etablissements Busson, 1944, in-8°, 184 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944-1945, N°)

PARIS

ETABLISSEMENTS BUSSON

117, RUE DES POISSONNIERS

1944

SOULIER (Jean-Pierre).
— La Prothrombine et la Vite-
mine K chez l'Enfant. — Paris,
Etablissements Bussan, 1944.
in-8°, 184 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944-
1945, N°)

SOULIER (Jean-Pierre).
— La Prothrombine et la Vite-
mine K chez l'Enfant. — Paris,
Etablissements Bussan, 1944.
in-8°, 184 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944-
1945, N°)

SOULIER (Jean-Pierre).
— La Prothrombine et la Vite-
mine K chez l'Enfant. — Paris,
Etablissements Bussan, 1944.
in-8°, 184 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944-
1945, N°)

SOULIER (Jean-Pierre).
— La Prothrombine et la Vite-
mine K chez l'Enfant. — Paris,
Etablissements Bussan, 1944.
in-8°, 184 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944-
1945, N°)

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR
Jean-Pierre SOULIER
Interne des hôpitaux de Paris

LA PROTHROMBINE
ET LA VITAMINE K
CHEZ L'ENFANT

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur

PARIS
ÉTABLISSEMENTS BUSSON
117, RUE DES POISSONNIERS

LE DOYEN : BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIERE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	HAZARD.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.	JOANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée.	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	J. BESANCON.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-
	RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance.	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUENU.
	BROCQ.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
Clinique ophtalmologique.	VELTER.
	LANTUEJOUL.
Clinique d'accouchements.	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale.	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique.	M. VILLARET
Clinique de la tuberculose.	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie.	Clovis VINCENT.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
	DOGNON.
Professeurs sans chaire.	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.
	GIROUD.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE.....	Pathologie chirurgicale.
BARIETY.....	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BONNET.....	Bactériologie.
BOULIN.....	Pathologie médicale.
BROUET.....	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CACHERA.....	Pathologie médicale.
CORDIER.....	Anatomie.
COSTE.....	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.
DELARUE.....	Anatomie pathologique.
DELAY.....	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.) ..	Physique.
DESOILLE.....	Médecine légale.
DIGONNET.....	Obstétrique.
DOGNON.....	Physique.
FEVRE.....	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
MARCIN.....	Pathologie médicale.

MM.	
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.
DE GENNES...	Pathologie médicale.
HAGUENAU...	Pathologie médicale.
LACOMME	Obstétrique.
LAVIER.....	Parasitologie.
LELONG.....	Pathologie médicale.
LEMAIRE.....	Pathologie expérimentale.
LENEGRE.....	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY...	Pharmacologie.
MARCHAL.....	Pathologie médicale.
MENEGAUX...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET.....	Pathologie médicale.
MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
PATEL.....	Pathologie chirurgicale.
RENARD.....	Ophthalmologie.
RICHET.....	Physiologie.
SICARD.....	Pathologie chirurgicale.
SOULIE.....	Pathologie médicale.
SUREAU.....	Obstétrique.
TURPIN.....	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GLAVE.....	Pathologie chirurgicale.
EITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.
UGUENIN..	Anatomie pathologique.

MM.	
LE LORIER...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	GATELLIER.. . .	} Clinique chirurgicale
BRULE.....		de GAUDART	
CHEVALLIER..		d'ALLAINES	
LAROCHE Guy.		HALPHEN. . . .	
MOREAU.		HALPHEN	Oto-Rhino.

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
DECHAUME.	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

*PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE*

*EN REMERCIEMENT DE L'HONNEUR QU'IL
NOUS A FAIT EN ACCEPTANT LA PRÉSI-
DENCE DE CETTE THÈSE ET EN TÉMOI-
GNAGE DE NOTRE VIVE ET RESPECTUEUSE
RECONNAISSANCE.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL LELONG

MÉDECIN DE L'HOPITAL-HOSPICE SAINT-VINCENT-DE-PAUL

TÉMOIGNAGE DE MA PROFONDE RECON-
NAISSANCE POUR TOUT CE QU'IL M'A
APPRIIS ET POUR L'AFFECTUEUSE SOLlici-
TUDE QU'IL M'A TOUJOURS TÉMOIGNÉE.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÉGOIRE
MONSIEUR LE DOCTEUR CL. GAUTIER

INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR M. HAMBURGER
MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH
MONSIEUR LE DOCTEUR LENÈGRE
MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUELIN
MONSIEUR LE DOCTEUR LELONG
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRÉ
MONSIEUR LE DOCTEUR MOREAU

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. ROSSIER

MÉDECIN ASSISTANT A L'HOPITAL-HOSPICE SAINT-VINCENT-DE-PAUL

*QUI PAR SES TRAVAUX NOUS A INSPIRÉ
CE SUJET DE RECHERCHES.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DÉTROIS

CHEF DE LABORATOIRE A L'HOPITAL-HOSPICE SAINT-VINCENT-DE-PAUL

A MESSIEURS LES DOCTEURS GUEUTIER, LAURIAT, BERNET

A MONSIEUR LE DOCTEUR DESTOUCHES

A MESDEMOISELLES DELOR, WOLFENSBERGER, CUNÉO

A MADEMOISELLE ALTIER

*EN REMERCIEMENT POUR L'AIDE QU'ILS
M'ONT TOUS APPORTÉE, SOIT AU LABORA-
TOIRE, SOIT DANS LA RÉDACTION DE
CETTE THÈSE.*

INTRODUCTION

L'étude de la prothrombine et de la vitamine K est d'acquisition récente. Elle est à l'origine de nombreux travaux, américains, scandinaves, anglais et allemands.

En France, si les revues générales sont abondantes, les travaux originaux sont rares et peuvent être divisés en deux catégories :

- Des études concernant les modifications pathologiques de la prothrombine chez les hépatiques et des travaux expérimentaux à l'aide d'une méthode originale et séduisante, la méthode électrophotométrique de MEUNIER.

Mais les résultats obtenus chez les hépatiques apparaissaient complexes, l'ancienneté d'un ictère, l'état de la cellule hépatique pouvaient intervenir et la prothrombine était tantôt normale, tantôt très abaissée dans des cas cliniquement très voisins.

D'autre part, les résultats fournis par la méthode de MEUNIER, bien que fondés sur des travaux expérimentaux, apparaissent souvent discordants ou contradictoires, et nous reviendrons largement sur l'étude de cette méthode qui reste la plus employée en France.

Somme toute, incertitude tenant au choix des cas pathologiques étudiés, incertitude tenant à la méthode, expliquent que l'opinion des praticiens soit restée souvent indécise et que la vitamine K, bien que très employée cliniquement, ne tienne pas dans les travaux français la place importante qu'elle occupe à l'étranger.

Il nous a semblé qu'en commençant notre travail à partir des données physiologiques et non plus pathologiques, qu'en vérifiant au préalable le taux de prothrombine des sujets sains, nouveau-né, nourrisson, enfant et adulte, qu'en comparant enfin la méthode fondamentale de QUICK et la méthode récente de MEUNIER, nous nous mettrions à l'abri des critiques et partirions de bases solides.

Cette étude préliminaire poursuivie chez le nouveau-né et l'enfant nous a conduit à mettre au point une microméthode de dosage dérivée de la méthode de QUICK.

Cette microméthode utilisée parallèlement à la méthode de QUICK nous a permis d'étendre notre étude à un très grand nombre de cas, de multiplier les dosages chez chaque sujet. Nous pouvons ainsi apporter plus de 1.500 dosages pratiqués en près de deux ans à l'hôpital des Enfants Assistés (service du professeur agrégé Lelong), et à l'hôpital des Enfants Malades (professeur Debré). Les beaux travaux de A. ROSSIER, exécutés dans le service du docteur Lelong, furent à l'origine de ce travail. D'emblée la fréquence et l'importance des hypoprothrombinémies du nourrisson nous est apparue.

Nous aurions pu limiter ce travail à ces deux points nouveaux, étude des variations pathologiques de la prothrombine chez le nourrisson et utilisation d'une nouvelle microméthode, mais nous avons préféré faire une étude systématique et complète dans le cadre de la pédiatrie. Nous n'avons pu, pour limiter cette étude déjà si vaste, étudier les variations de la prothrombine chez l'adulte, mais nous résumerons pour être complets les notions actuelles sur cette question.

Notre souci fut d'accumuler le maximum de faits et d'observations cliniques, biologiques et anatomiques. Nous avons réduit volontairement les hypothèses pathogéniques pour ne garder que les déductions objectives concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des affections considérées.

La division de notre travail sera la suivante :

- (1) Une revue historique rapide;
Un rappel des phénomènes de la coagulation;
Une étude critique des méthodes de dosage de la prothrombine.
- (2) Une étude des variations de la prothrombine :
Chez le nouveau-né normal;
Dans le syndrome hémorragique du nouveau-né;
Chez le nourrisson;
Chez l'enfant.

Chacun de nos chapitres comprenant :

- Un exposé objectif des faits et observations personnelles;
- Leur confrontation avec les faits tirés de la littérature;
- Les conclusions et déductions possibles.

- (3) Une étude de la vitamine K et de son utilisation.

- (4) Les données actuelles sur la physiopathologie du couple prothrombine-vitamine K..

Ce chapitre est celui qui comporte le plus d'inconnues à résoudre dans l'avenir.

HISTORIQUE

Des études purement expérimentales ont amené la découverte d'un facteur agissant sur la coagulation. Deux noms y sont attachés, ceux de DAM et de QUICK.

DAM, de Copenhague, au cours de recherches commencées en 1929 sur le métabolisme des lipides, étudie les possibilités de synthèse du cholestérol chez le poulet, soumis à un régime privé de graisses. Il observe après plusieurs semaines l'apparition d'hémorragies cutanées, muqueuses et viscérales, entraînant la mort avec chute du taux de prothrombine. Il en déduit l'existence d'un facteur liposoluble indispensable ou « koagulation vitamin ».

En 1933, QUICK a le mérite d'apporter une méthode simple et fidèle de dosage de la prothrombine, qui va donner un essor considérable à l'étude de la vitamine K.

La même année, il attribue les accidents hémorragiques constatés dans les ictères par occlusion à un abaissement de la prothrombine.

En 1937, QUICK rapproche de l'avitaminose K du poulet l'intoxication du lapin et des bovidés, connue aux Etats-Unis sous le nom de « sweet clover disease » ou maladie hémorragique du trèfle doux gâté. Il montre que ces deux affections sont dues à une chute du taux de prothrombine et guéries par l'ingestion de luzerne.

Dès lors, en l'espace de trois années, avec une rapidité surprenante, les connaissances vont se développer parallèlement dans les domaines physiologique, chimique et clinique.

1° *Dans le domaine expérimental* : en 1935, HAWKINS et WHIPPLE avaient attribué à une déficience en prothrombine le saignement observé chez des chiens soumis à une fistule biliaire prolongée.

ALMQUIST, en 1935, précise le régime qui détermine un syndrome hémorragique chez le poulet.

En 1938, SMITH, WARNER, BRINKHOUS et SEEGERs reprennent les expériences de HAWKINS et WHIPPLE sur les chiens porteurs de fistule biliaire et montrent que les sels biliaires sont indispensables à l'absorption de la vitamine K, liposoluble. Ces mêmes auteurs, par intoxication phosphorée brutale de l'animal, créent de profondes lésions hépatiques et mettent en évidence le rôle de la cellule hépatique dans la synthèse de la prothrombine, ce que confirment les hépatectomies faites par WARNER et RHOADS.

En 1939, GREAVES, expérimentant sur le rat, établit que la carence alimentaire seule est incapable de créer une avitaminose, le contenu intestinal des rats carencés reste riche en vitamine K, soulignant

ainsi la propriété qu'ont les mammifères de faire la synthèse de vitamine K.

2° *Dans le domaine chimique* : les beaux travaux des chimistes américains THAYER, ALMQUIST, MAC CORQUEDALE, DAISY, BINKLEY, FIESER, pour ne citer que les principaux, vont aboutir à l'isolement puis à la synthèse de la vitamine K.

Parmi les substances susceptibles de prévenir ou de guérir l'avitaminose expérimentale du poulet, la chair de poisson putréfiée (cette putréfaction faisant intervenir des bactéries capables de synthèse de la vitamine K) et la luzerne ou alfalfa, montrent toutes deux l'activité antihémorragique la plus intense.

ALMQUIST et KLOSE trouvent, par ailleurs, une semblable activité dans le phthiocol, un des constituants du bacille tuberculeux.

ALMQUIST obtient d'autre part, par épuisement de l'alfalfa avec l'hexène, une solution concentrée de vitamine K naturelle — ou vitamine K1.

La comparaison entre cet extrait concentré et le phthiocol fit apparaître l'importance d'un groupement naphtoquinone commun. L'étude systématique des dérivés de la naphtoquinone procure plusieurs corps actifs. Le 2 méthyl 1,4, naphtoquinone étant reconnu comme le plus actif, constitue la vitamine K synthétique la plus employée.

Mentionnons enfin l'existence d'un dérivé difarnesyl-méthyl-naphtoquinone auquel on a donné le nom de vitamine K2, vitamine naturelle d'origine animale (alors que la vitamine K1 est une vitamine naturelle d'origine végétale).

3° En même temps, les travaux de multiplient *dans le domaine clinique*.

Les applications à la *pathologie hépatique de l'adulte* sont les premières en date.

QUICK le premier, en 1935, signale l'abaissement de la prothrombine dans les ictères par occlusion. DAM, SNELL et OSTERBERG, SCANLON, BRINKHOUS, WARNER, SMITH et FLYNN, et de nombreux auteurs, vont étudier les modifications de la prothrombine dans les différentes variétés d'ictère et dans les hépatites. La notion d'une prophylaxie des hémorragies post-opératoires des hépatiques est dès lors possible grâce à la vitamine K, toutes les fois qu'il existe un déficit en prothrombine.

Il semble que le domaine de la vitamine K chez l'adulte ne se limite pas aux affections hépatiques et BUTT, SNELL et OSTERBERG décrivent des cas d'hypoprotrombinémie au cours d'affections intestinales médicales (sprue) ou chirurgicales. Ces faits restent cependant très rares et beaucoup plus féconde apparaît l'étude de la prothrombine et de la vitamine K chez les nouveaux-nés.

En avril 1937, BRINKHOUS, SMITH et WARNER les premiers étudient le taux de prothrombine chez les nouveaux-nés normaux et découvrent une hypoprotrombinémie physiologique — dont l'exagération semble responsable du syndrome hémorragique du nouveau-né.

WADDELL et DUPONT-GUERRY, NYGAARD, KATO et PONCHER, DAM, TAGE-HANSEN et PLUM, HELLMANN et SHETTLES, QUICK et GROSSMANN, pour ne citer que les principaux auteurs, confirment et précisent la constance d'une hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né et la possibilité de prévenir ou guérir par la vitamine K le syndrome hémorragique du nouveau-né.

Depuis mai 1940, les travaux anglo-saxons ont cessé de nous parvenir. Des travaux en langue allemande et française ont continué de paraître.

Les travaux de langue allemande, de KOLLER, FIECHTER, AIGUER, ARMENTANO, GEHER, ADAMS, BANOS, IMRE MAGYAR, BAUER, DIETEL, GASSER, etc., ont confirmé les travaux américains en ce qui concerne l'hypoprothrombinémie des hépatiques et des nouveaux-nés. Aucune acquisition fondamentale n'est à noter.

Citons en Suisse le travail de FANCONI (119), en Belgique les travaux de HOET et VAN YVE (147).

En France, nous devons à CAROLI, LAVERGNE et BOSC, en juillet 1939, le premier travail documenté concernant la vitamine K (71).

Puis vont se succéder d'une part des revues générales sur la question (J. LEREBoullet, CACHERA, etc.).

D'autre part, des chapitres d'ouvrages tels que celui de BOURDON dans l'*Encyclopédie Médicochirurgicale* (Pédiatrie) (45), du professeur FIESSINGER dans « Les déficiences vitaminiques et hormonales » (116). Enfin, de nombreuses thèses parmi lesquelles nous citerons :

- la thèse de Mme LAVERGNE-POINDESSAULT (198),
- celle de DEBORA BARDFELD (44),
- celle de LÉTARD, travail personnel et très documenté, celle de Roger TIBI, thèse d'Alger 1941, où nous avons puisé la bibliographie anglo-saxonne postérieure à mai 1940.

Nous avons reproduit ces derniers renseignements bibliographiques, bien que nous n'ayons pu en prendre connaissance; ils semblent n'avoir pas apporté de modifications profondes à la question.

Les travaux de MEUNIER (233) doivent être considérés à part car ils constituent l'apport le plus original à la question. Ils comprennent, d'une part, une étude expérimentale poursuivie chez le poulet (TRÉFOUEL, MEUNIER et LISSOT), chez le lapin (MEUNIER, HINGLAIS et BOVET) : chez cet animal, les mêmes auteurs et A. DREYFUSS signalent la possibilité d'une hypervitaminose K.

D'autre part, MEUNIER propose un nouveau procédé de dosage de la prothrombine à l'aide de son électrophotomètre, l'étude photométrique de la coagulation ayant été proposée pour la première fois en 1939 par LIAN, FRUMUSAN et SASSIER (203).

Cette méthode a pris en France une grande extension, c'est grâce à elle que furent pratiqués les premiers travaux, en France, chez le nouveau-né et la femme enceinte, qui sont dus à PORTES et VARANGOT (259).

Si l'on excepte quelques observations isolées ou disparates dues à RIBADEAU-DUMAS (291) et ses collaborateurs, à PLUM, à WALLGREN,

à FANCONI, c'est à A. ROSSIER (290) que revient le mérite de montrer en décembre 1943 l'existence d'hypoprothrombinémie dans les syndromes toxi-infectieux des nourrissons. Ainsi le domaine de la vitamine K en pédiatrie déborde le cadre des maternités et s'ouvre un nouveau chapitre de pathologie. C'est essentiellement ce chapitre que nous nous sommes efforcés d'approfondir.

LELONG et ROSSIER ont encore posé le problème de l'étiologie de la pachyméningite hémorragique des nourrissons et soulevé le problème de ses rapports avec une avitaminose K.

Enfin, avec plus de six mois de retard, nous avons eu connaissance d'une série d'articles publiés par BANOS dans les *Archives für Kinderheilkunde* de 1943, concernant de nombreux cas d'hypoprothrombinémie constatés chez le nourrisson dans les « dysenteries » et chez l'enfant au cours de la maladie hemolytique (50 et 51).

LES PHÉNOMÈNES DE LA COAGULATION DU SANG

Rôle de la Prothrombine dans la physiologie et la pathologie de la coagulation

Nous allons successivement rappeler le schéma de la coagulation du sang puis en étudier séparément les différents éléments.

1. Schéma de la coagulation du sang.

Deux formules peuvent résumer le mécanisme de la coagulation :

- a) Prothrombine + Calcium + Thromboplastine $\rightarrow$ Thrombine
- b) Fibrinogène + Thrombine $\rightarrow$ Fibrine

Ainsi le ferment actif qui transforme la fibrinogène soluble en fibrine insoluble ou caillot est la thrombine. Ce ferment ne peut être préformé dans le sang sous peine de coagulations intravasculaires. Il se forme extemporanément, par action, en présence d'ion calcium, d'un ferment préformé dans le plasma (la prothrombine) sur un ferment néoformé (la thromboplastine).

Il faut ajouter, s'opposant encore à la coagulation intravasculaire des ferments anticoagulants (antithrombine, héparine).

2. Etude des différents éléments entrant dans le mécanisme de la coagulation.

Nous allons tenter de préciser, à l'aide des dernières acquisitions, la nature et le rôle respectif des différents éléments de la coagulation. Nous avons fait de larges emprunts à l'article très complet de R. CACHERA publié en 1941 (72).

A) Le FIBRINOÈNE :

C'est une substance protéique, dissoute dans le plasma, qui coagule à 56°. Elle se rencontre aussi dans la lymphe et les exsudats.

Sous l'influence de la thrombine, le fibrinogène passe de l'état de solution colloïdale à celui de gel insoluble qui s'organise sous forme de fins filaments, disposés en réseau enserrant les globules du sang. Les plaquettes se fixent à la pointe de ces filaments et vont jouer un rôle essentiel dans la rétraction et l'adhérence du caillot.

Bien que certains auteurs aient soulevé l'hypothèse d'une origine médullaire du fibrinogène (RISAK (283), JURGENS et TRAUTWIN, OPITS et SILBERMANN (2521)), il est à peu près acquis que l'origine du fibrinogène est hépatique, ainsi qu'en témoignent les faits expérimentaux et cliniques (hépatectomies, hépatites).

Les cas de fibrinopénie congénitale sont très exceptionnels et KOLLER rapporte six cas rassemblés dans la littérature entière avec incoagulabilité totale du sang. Cette étiologie ne peut être rappelée que pour mémoire dans le syndrome hémorragique du nouveau-né.

Au contraire, les fibrinopénies secondaires sont assez fréquentes. Mais si le fibrinogène joue le rôle le plus direct dans la coagulation, puisqu'il fournit en quelque sorte « la matière première » du caillot, il joue un rôle cependant moins important que les ferments de coagulation :

En effet, LIAN, SASSIER, FACQUET et FRUMUSAN (201) ont montré que le fibrinogène pouvait tomber bien au-dessous de sa valeur normale (de 4 à 5 pour mille) sans que le temps de coagulation soit perturbé.

RISAK (283) a montré qu'il peut tomber au dixième de son taux normal sans provoquer d'hémorragies. SMITH, WARNER et BRINKHOUS (299) ont signalé enfin que dans les hépatites expérimentales le taux de prothrombine tombait plus précocément et plus bas que le taux de fibrinogène.

Il semble donc que le rôle attribué au fibrinogène par DOYON en 1905 et par NOLFF dans les hépatites expérimentales apparaisse secondaire comparé au rôle primordial de la prothrombine.

Il en est de même en pathologie humaine : DAM et GLAVIND, WARNER, BRINKHOUS et SMITH, STEWART et ROURKE, BUTT, ont constaté que l'abaissement de la prothrombine était responsable des hémorragies bien plus que celui du fibrinogène.

B) Le CALCIUM :

On connaît, depuis les travaux d'ARTHUR et PAGÈS en 1890, et ceux de HAMMARSTEN en 1896, le rôle du calcium dans la coagulation. SABBATANI a montré en 1902 le rôle du calcium ionisé.

In vitro, le rôle du calcium est primordial.

Le plasma décalcifié est incoagulable, il coagule lorsqu'on le recalcifie. Le calcium est indispensable pour l'interaction prothrombine-thromboplastine, mais la thrombine une fois formée, le calcium n'est plus nécessaire et la coagulation s'effectue même en son absence.

Une telle importance du calcium, constatée *in vitro*, devait se retrouver *in vivo*, et de fait les premières observations de WEILL en 1906, de HESS en 1916, de CARNOT et BLAMONTIER en 1926, semblaient le confirmer.

En réalité, les innombrables observations de syndromes hémorragiques publiées, où le calcium fut dosé, ne révélèrent aucun déficit calcique. Bien plus, dans les hypocalcémies les plus manifestes, dans les tétanies les plus graves, point de syndrome hémorragique ni même d'allongement du temps de coagulation.

RAUSMEIER et MAC LEEN constatent expérimentalement chez le chien que l'abaissement de la calcémie nécessaire pour troubler la coagulation est incompatible avec la vie de l'animal.

Ainsi en pathologie humaine, il semble qu'on ne puisse rattacher de syndrome hémorragique à une hypocalcémie.

C) La THROMBOPLASTINE (synonymes : thrombokinase, cytozyme) :

La thromboplastine est une substance protidique, thermolabile (moins que la prothrombine, mais plus que la céphaline). Elle fait partie du groupe des globulines, à molécule relativement grosse, et précipite avec celles-ci. Elle est facilement adsorbable (charbon végétal). Soluble dans les solvants des lipides, dans l'eau salée, elle est insoluble dans l'acétone, propriété utilisée pour sa préparation.

Ses caractères permettent de la rapprocher des enzymes et en particulier de la trypsine, qui possède d'ailleurs une activité thromboplastique.

La thromboplastine est d'origine cellulaire : globules blancs et plaquettes. Parmi les tissus, si tous contiennent de la thromboplastine, ce sont les viscères qui en sont les plus riches et surtout parmi eux le cerveau, le poumon, le thymus.

Dans le sang prélevé à la veine sans attrition tissulaire, la thromboplastine semble provenir uniquement des plaquettes. Cette libération est relativement lente et le temps de coagulation classique représente le temps nécessaire à la libération de la thromboplastine. Un certain taux de thromboplastine une fois obtenu, la prise en masse va s'effectuer rapidement en moins d'une minute et d'autant plus rapidement qu'il existe plus de prothrombine.

C'est l'excessive lenteur de cette libération de thromboplastine qui semble responsable de l'hémophilie. Les plaquettes sont en nombre normal, mais par suite d'un trouble constitutionnel et héréditaire, elles ne libèrent pas assez rapidement la thromboplastine.

Une goutte de thromboplastine suffit à coaguler dans les délais normaux le sang d'un hémophile et les extraits de plaquettes ont la même activité, qu'ils proviennent de sujets normaux ou hémophiles.

OPITZ et ZWEIG ont fait une expérience très démonstrative : si on laisse demeurer du sang hémophilique citraté en contact avec ses propres plaquettes et qu'on le recalcifie vingt-quatre heures plus tard, il coagule alors comme un sang normal.

D) La PROTHROMBINE (synonyme : sérosyme de Bordet) :

On ne connaît pas la nature chimique exacte de la prothrombine, mais on sait qu'il s'agit d'une protéine attachée aux globulines du plasma, qu'elle suit dans la plupart des réactions de précipitation.

Toutefois, il ne semble s'agir que d'un phénomène d'adsorption que l'on peut supprimer en traitant le plasma avec de l'hydroxyde d'alumine ou en l'agitant à 37° pendant une heure avec du charbon actif : le plasma perd alors son activité en prothrombine.

Des travaux récents de SEEGER, d'HOWELL (155) ont permis d'isoler à partir d'un produit purifié un composé protéique contenant du soufre et un résidu hydrocarboné.

Les propriétés de la prothrombine sont les suivantes :

Soluble dans l'eau salée, insoluble dans les solvants des lipides, assez facilement adsorbable.

Thermolabile : un plasma porté à 56° perd une notable partie de son activité qui disparaît complètement à 75°.

La prothrombine s'altère rapidement à la température ordinaire, plus lentement à la glacière. Aussi un sang prélevé pour dosage du taux de prothrombine devra être examiné très rapidement, sinon conservé à la glacière pendant une durée qui n'excèdera pas trois heures sous peine d'erreurs par défaut.

La prothrombine est un ferment de coagulation préformé dans le plasma, mais sous forme inactive, à la façon d'un pro-enzyme, elle est activée par la thromboplastine qui la convertit en thrombine.

Le taux de prothrombine est une constante, particulière à chaque espèce. Ce taux, remarquablement fixe, ne subit que de très faibles oscillations après les repas riches en graisses, en rapport avec la lipémie physiologique (qui fournit sans doute un apport accru de vitamine K liposoluble). Les variations n'excèdent pas 5 % et sont nulles après un repas pauvre en graisses.

La quantité de prothrombine du sang évaluée pondéralement est difficile à préciser puisque les méthodes de mesure sont indirectes. Elle est très minime et SMITH l'évalue chez l'homme à 35 milligrammes pour 100 cc.

Nous aurons l'occasion de revenir longuement sur le lieu de production et le métabolisme de la prothrombine et nous renvoyons le lecteur au chapitre de la physiopathologie générale que nous avons préféré traiter à la fin après avoir exposé nos travaux personnels.

Rappelons dès maintenant que la prothrombine est formée par le foie à la manière d'une sécrétion interne. Véritable hormone hépatique (N. FIESSINGER) dont la vitamine K serait une prohormone.

E) SUBSTANCES ANTICOAGULANTES :

C'est là un chapitre beaucoup moins connu. Deux principes anticoagulants distincts semblent exister dans le sang normal : l'antithrombine et l'héparine.

L'*antithrombine* est une substance étroitement liée à la sérum-albumine (QUICK), son action semble être, la conversion du fibrinogène en fibrine une fois accomplie, de neutraliser l'excès de thrombine formée. Elle ne semble pas pouvoir jouer de rôle dans les hémorragies.

L'*héparine* est mieux connue depuis les travaux de HOWELL qui, en 1924, isole ce principe anticoagulant dans le foie du chien. QUICK a pu doser l'héparine mise en circulation chez l'animal, cinq minutes après injection de peptone (1 mmg pour 100 cc de sang).

En clinique, on manque de documents pour apprécier la fréquence des syndromes hémorragiques par excès de substances anticoagulantes et la seule observation précise est celle de LOZNER, JOLIFT et TAYLOR (194).

Cette vue d'ensemble des phénomènes de la coagulation nous permet de situer avec précision le rôle de la prothrombine dans les syndromes hémorragiques. Ce sont les variations physiologiques et pathologiques de la prothrombine qui constituent l'objet de ce travail.

Quelles sont les caractéristiques hématologiques permettant de reconnaître le déficit en prothrombine.

L'aspect de l'hémorragie ne peut donner que des indications : hémorragies se présentant plutôt sous forme de suffusions et de suintement continu.

On note parfois des ecchymoses traumatiques mais jamais de pétéchies. Il faut noter une prédisposition aux hémorragies secondaire des plaies (IMRE MAGYAR - 167).

Sont des *signes négatifs* de valeur :

- Le temps de saignement normal, le signe du lacet négatif, la résistance capillaire normale.
- Le taux de fibrinogène normal. (Mais en cas de lésion hépatique, nous savons que la fibrinopénie accompagne la prothrombinopénie.)
- Le nombre des plaquettes est normal.

Reste à étudier deux éléments positifs :

- le temps de coagulation,
- le temps de prothrombine.

Temps de coagulation simple.

Le temps de coagulation classique demeure essentiellement le taux de thromboplastine, il en est de même du temps de coagulation du plasma successivement décalcifié et recalcifié (temps de HOWELL).

Néanmoins, un fort déficit en prothrombine va retentir sur ce temps de coagulation qu'il allonge. Mais l'organisme supporte aisément les pertes des $\frac{4}{5}$ de la prothrombine avant de réagir par un allongement manifeste du temps de coagulation (QUICK, STANLEY BROWN et BANCROFT (268) et on peut rencontrer un taux de prothrombine abaissé aux environs de 30 à 40 % avec un temps de coagulation normal. Cliniquement, les hémorragies sévères ne surviennent guère qu'avec des taux de prothrombine inférieurs à 20 %, mais l'inverse n'est pas nécessaire et nous verrons de nombreux cas d'hypoprothrombinémie au-dessous de 10 % sans hémorragies décelables.

Ainsi il ne faut compter ni sur l'allongement du temps de coagulation, ni sur les hémorragies pour dépister une chute de la prothrombine, seul un dosage de la prothrombine donne une certitude. C'est dire l'importance d'une connaissance précise des différentes méthodes d'évaluation du taux de la prothrombine que nous allons maintenant passer en revue.

MÉTHODES DE DOSAGE DE LA PROTHROMBINE

L'impossibilité de doser directement la prothrombine explique qu'on ait recherché des procédés indirects de dosage.

La multiplicité des méthodes indirectes utilisées peut faire douter de l'exactitude de chacune d'entre elles. En réalité, si chaque auteur préfère souvent une variante personnelle, les méthodes peuvent se ramener à trois types principaux :

1° Mesure d'un temps de coagulation après adjonction d'un principe coagulant : la thromboplastine — ou méthode fondamentale de QUICK d'où dérivent de nombreuses variantes;

2° Mesure du temps de coagulation après adjonction d'un principe anticoagulant : l'héparine, puis de thromboplastine : méthode de DAM et GLAVIND;

3° Méthode de MEUNIER, n'utilisant aucun ferment de coagulation qui déduit le taux de prothrombine de la courbe photoélectrique du plasma.

Nous étudierons successivement les principes de ces différents types de méthode et l'application pratique de certaines d'entre elles dont nous avons une expérience personnelle.

1° Méthodes avec thromboplastine

Ces méthodes se pratiquent, les unes sur le *plasma* : ce sont la méthode de QUICK, la méthode de WARNER, BRINKHOUS et SMITH; les autres sur le *sang total* : soit le sang veineux : méthode de SMITH; soit le sang capillaire : micro-méthodes.

A) La méthode de Quick (278).

Cette méthode, décrite par QUICK en 1935, est la première méthode précise permettant le dosage de la prothrombine, c'est elle qui a donné à l'étude de la vitamine K tout son essor, elle a été et reste aujourd'hui la méthode la plus employée.

Le principe de cette méthode et de toute méthode utilisant la thromboplastine est le suivant :

Si dans un plasma décalcifié on met un excès donné de thromboplastine, il ne subsiste plus qu'une seule variable influençant le temps de coagulation qui est la prothrombine.

Le temps de coagulation obtenu, en présence de thromboplastine en excès, après recalcification du plasma, est appelé temps de prothrombine ou temps de QUICK.

Ce temps de prothrombine pour un plasma normal varie avec

la température et l'activité de la suspension de thromboplastine. D'où la nécessité d'opérer à une température constante, celle de l'étuve à 37°, et d'utiliser une thromboplastine étalonée et d'activité fixe.

Le *taux* de prothrombine est déduit du *temps* de prothrombine à l'aide d'une courbe d'étalonnage obtenue par dilutions successives de plasma normal.

Une thromboplastine très active donne pour un taux normal de 100 % un temps de coagulation de 12 secondes environ, à l'étuve à 37°.

Les méthodes décrites par KLARK et LOZNER, par THODARSEN, par SALOMONSEN, sont des méthodes de QUICK rendues plus sensibles par dilution systématique du plasma à étudier, cette dilution s'effectuant avec du sérum physiologique ou à l'aide de solutions plus ou moins diluées de fibrinogène. A des écarts minimes de taux de prothrombine répondent des écarts importants des temps de coagulation.

B) Méthode de Warner, Brinkhous et Smith (348).

Le temps de QUICK mesure simultanément la quantité de prothrombine du plasma et la vitesse de conversion de la prothrombine en thrombine. WARNER, BRINKHOUS et SMITH ont voulu dissocier ces deux éléments et exclure d'autre part le rôle éventuel du fibrinogène. Ils précipitent les globulines du plasma, présumées contenir la totalité de la prothrombine, redissolvent le précipité en solution saline oxalatée, puis dialysent; ils testent alors cette solution contenant la prothrombine en la mettant en présence d'un mélange constant de calcium, thromboplastine et fibrinogène.

Cette méthode, théoriquement parfaite, présente en pratique de nombreux inconvénients. Très longue et compliquée, elle nécessite de multiples manipulations au cours desquelles de nombreuses causes d'erreurs peuvent s'introduire. En particulier, des altérations de la prothrombine semblent difficiles à éviter étant donné la fragilité de cette substance.

Néanmoins, LAVERGNE a montré (215) que l'étude de la prothrombine du sang conservé, par la méthode de WARNER, BRINKHOUS et SMITH, était préférable à la méthode de QUICK. Cette dernière semble en défaut par suite, selon LAVERGNE, d'une altération du fibrinogène dans le sang conservé.

C) Méthode de Smith et ses collaborateurs (300).

S'opposant à la précédente méthode, la méthode de SMITH se caractérise par sa simplicité : elle se fait sur le sang total, au lit du malade et à la température ordinaire.

Dans un tube à hémolyse jaugé à 1 cm³, on verse 0 cm³, 1 de thromboplastine. On recueille directement le sang par ponction veineuse, jusqu'au repère. On agite et on note la coagulation qui se fait brusquement.

Une mesure semblable est pratiquée aussitôt après chez un sujet sain témoin.

SMITH apprécie non par un taux de prothrombine mais un pouvoir de coagulation.

$$P = \frac{\text{Temps de prothrombine témoin} \times 100}{\text{Temps de prothrombine du malade}}$$

D) Microméthode de Kato (189) et microméthode de Fiechter (114).

Nous décrirons ensemble les deux méthodes publiées simultanément aux Etats-Unis par KATO et en Allemagne par FIECHTER. Elles sont, en effet, presque identiques.

Le sang est prélevé à l'aide de micropipettes après piqure profonde du doigt ou du talon chez le nouveau-né.

10 millimètres cubes de sang soigneusement oxalatés (dans une proportion de 2 %) sont projetés dans un verre de montre maintenu à la température de l'étuve (0,15 cm³ de sang dans la méthode de FIECHTER). On ajoute un volume égal de thromboplastine puis de chlorure de calcium en solution à $\frac{M}{40}$.

On agite régulièrement le verre de montre, la prise en masse marque le temps de prothrombine.

KATO mesure à la façon de SMITH l'indice ou le pouvoir de coagulation à l'aide de la formule vue plus haut :

$$P = \frac{T \text{ témoin} \times 100}{T' \text{ malade}}$$

2° Méthode à l'héparine de Schonheyder, Dam et Glavind

Ces méthodes dérivent de la méthode d'Albert FISCHER (1930) étudiée pour la coagulation du sang d'oiseau, adaptée à la coagulation du sang humain et de celui des mammifères par l'addition d'une certaine quantité d'héparine.

La technique est la suivante selon DAM et GLAVIND (84) :

Une veine du bras est ponctionnée avec une aiguille paraffinée, le sang recueilli dans un tube à hémolyse contenant 0,3 mmgr d'une préparation d'héparine ayant une valeur coagulatrice fixe de 0,40. On agite, on réfrigère dans la glace et on centrifuge, le plasma est ensuite testé dans l'appareil de FISCHER en versant 4 gouttes dans un microtube, puis 1 goutte d'extrait de cerveau. Le temps de coagulation est mesuré à l'étuve.

On répète l'expérience avec des concentrations d'extrait cérébral différentes jusqu'à l'obtention d'une coagulation en 3 minutes.

La concentration pour un plasma normal = K_n ne varie guère avec les différents individus, pour un extrait cérébral constant.

La concentration K correspondant à un plasma pauvre en prothrombine est beaucoup plus élevée.

Le quotient $R = K/K_n$ indique la réduction du pouvoir de coagulation, $R = 1$ correspond à un plasma normal; dans les hypoprothrombinémies, ce rapport peut atteindre ou même dépasser 100.

La microméthode de PLUM et DAM utilise selon le même principe l'action de la thromboplastine sur du sang hépariné.

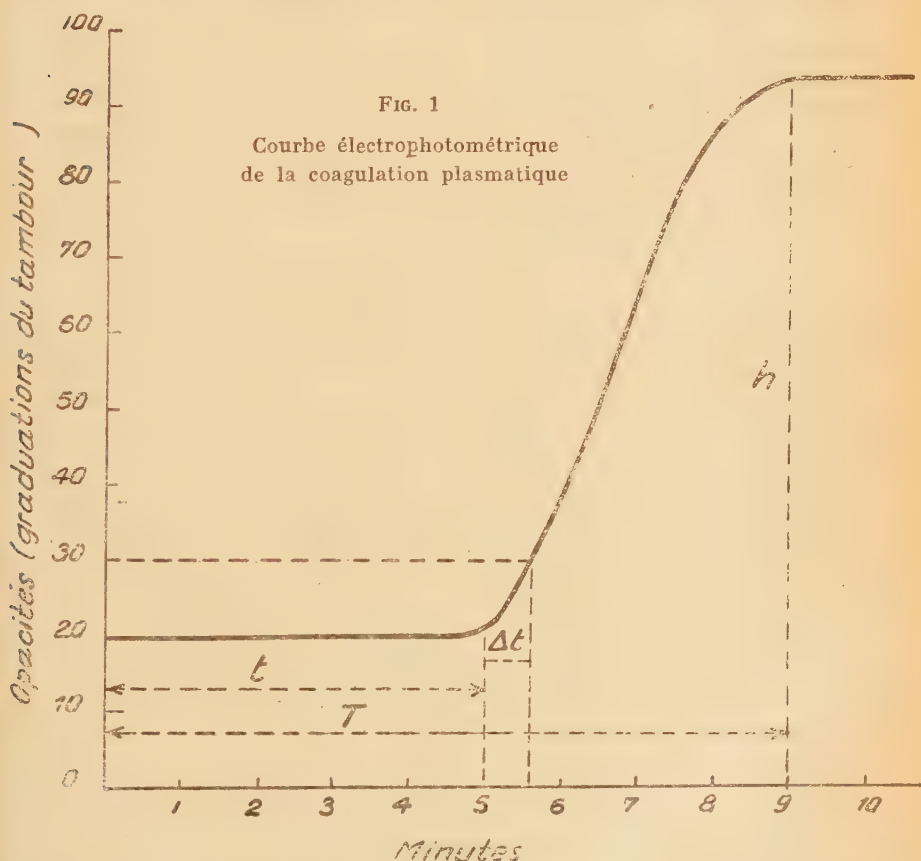
METHODE DE MEUNIER (233).

Cette méthode utilise l'étude photométrique de la coagulation plasmatique inaugurée par LIAN FRUMUSAN et SASSIER (203).

La technique est la suivante : on recueille 9 parties de sang sur une partie de citrate de soude à 4 %. Le sang est centrifugé à vitesse constante (par exemple 5 minutes à 5.000 tours). Le plasma est à la fois recalcifié et dilué au moment de la lecture.

Dans la cuve de l'électrophotomètre on verse 1/2 cc de plasma et 2 cc d'une solution de chlorure de calcium à une concentration de M/40. A partir de ce moment, on note toutes les demi-minutes le déplacement éventuel du spot lumineux, traduisant l'opacification due à la formation des filaments de fibrine.

Les opacités successives sont évaluées à l'aide d'un tambour gradué permettant de ramener le spot à 0. En portant en abscisse le



temps et en ordonnée les opacités, on obtient une courbe du type suivant dans laquelle t mesure le temps de latence ou les phénomènes préparatoires de la coagulation. T est le début de coagulation. T mesure la fin de coagulation (figure 1).

Si l'on appelle Δt le temps nécessaire, la coagulation une fois déclenchée, pour que l'opacité croisse d'une quantité déterminée (par exemple de 10 divisions de la graduation du tambour), le rapport $R = \Delta t/t$ mesure la vitesse d'inflexion de la courbe, ou la rapidité relative de l'opacification rapportée au temps de latence.

Plus l'opacification est brutale pour un temps de latence donné, plus le plasma est riche en prothrombine. $R = \Delta t/t$ mesure, selon MEUNIER, la richesse en prothrombine.

Quels sont les facteurs pouvant influencer sur le rapport de MEUNIER? Ce sont : la température. Une élévation thermique diminue les valeurs de t et de h , mais n'est pas sans retentir sur le rapport de MEUNIER. D'où la nécessité d'opérer toujours à température constante et MEUNIER a ajouté à son électrophotomètre un dispositif à circulation d'eau pour se mettre à l'abri de variations thermiques.

La richesse du plasma en *thromboplastine* influe essentiellement sur la valeur de t , mais ne modifie pas la valeur de R .

Néanmoins, il faut tenir compte de la valeur de t , car les chiffres extrêmes soit très courts (moins de 3 minutes), soit très longs (plus de 15 minutes) modifient les valeurs de Δt et exposent à des erreurs; aussi faut-il déterminer Δt en tenant compte de la valeur de t , selon un tableau du type suivant :

TABLEAU DE CORRECTION

VALEURS DE t	OPACIFICATIONS CORRESPONDANTES pour le calcul de Δt		
1 minute	4 divisions de l'électrophotomètre		
2 —	7 —	—	—
3 —	7,7 —	—	—
4 —	8,4 —	—	—
Entre 5 et 15 minutes	10 —	—	—
Au-dessus de 15 minutes ..	12 —	—	—

Tel est le tableau de correction conseillé par MEUNIER et que nous avons utilisé. Il peut être modifié selon la sensibilité de l'appareil. Mais il nous a semblé que les mesures au-dessous de 3 minutes et au-dessus de 15 minutes exposaient à des erreurs particulièrement fréquentes.

Il est facile, selon MEUNIER, de pallier à l'allongement de t supérieur à 15 minutes, en ajoutant une goutte de substance à activité thromboplastique, ce qui ramène t dans les valeurs habituelles. Mais il est impossible de corriger les erreurs, en relation avec un t trop court.

La quantité de *fibrinogène*, selon MEUNIER, ne modifie pas la valeur de R , mais porte uniquement sur la valeur h , qui serait ainsi un bon moyen d'appréciation du taux de fibrinogène. Il nous a paru cependant que le taux de fibrinogène ne laissait pas indifférent le rapport de MEUNIER et qu'un fibrinogène abaissé donnait un rapport élevé, ce qui laissait supposer une hypoprothrombinémie que ne retrouvaient pas les autres méthodes de dosage. Des études précises sur ce point seraient nécessaires pour donner une certitude.

Quoi qu'il en soit pour MEUNIER, le rapport $\Delta t/t$ n'est affecté que par la teneur en prothrombine du plasma. Pour passer de ce rapport à un pourcentage de prothrombine, il suffit d'étalonner l'appareil, en diluant le plasma comme dans la méthode de QUICK.

Cet étalonnage est aisé, nous n'avons été arrêté que par une seule difficulté, celle de trouver plusieurs sujets sains ayant le même rapport de MEUNIER. Sur 10 sujets, nous avons donc choisi arbitrairement celui ayant le rapport le plus faible, comme rapport correspondant à 100 %.

On obtient alors une courbe de ce type (figure 2) :

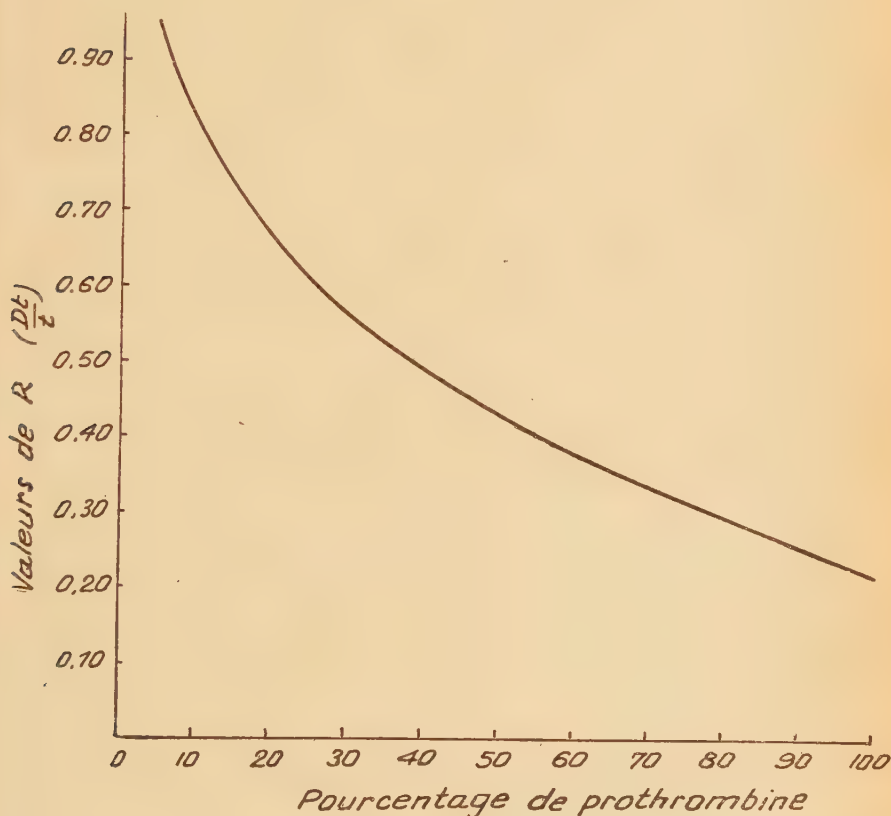


FIG. 2

Étalonnage de l'électrophométrie

On voit que pour des valeurs de :

R, plus petites que 0,25..... prothrombine = 100 %

R, entre 0,25 et 0,45..... prothrombine = 100 et 50 %

R, entre 0,45 et 0,50..... prothrombine = 0,50 et 25 %

Enfin R, plus grand que 0,60 prothrombine = au-dessous de 25 %

Telle est la méthode électrophotométrique de MEUNIER que nous utilisons systématiquement toutes les fois que nous prélevons du sang veineux.

Nous avons observé certaines petites précautions techniques utilisées par P. MEUNIER, indispensables pour éviter des erreurs, ce sont :

Le lavage systématique des cuves de quartz, après chaque dosage, avec de l'alcool ammoniacal, pour éliminer les restes éventuels de fibrine, et tous les 4 dosages, avec de l'eau acidulée (pour dissoudre les dépôts calciques).

L'établissement de toutes les courbes électrophotométriques à une température invariable de 20°.

Tous les examens ont été faits immédiatement après prélèvement du sang et centrifugation immédiate sans délais, ni transports, ce qui nous a placé dans des conditions analogues aux conditions expérimentales.

Etude pratique de la méthode de Quick

Nous avons vu plus haut le principe de la méthode de QUICK, mais nous voulons revenir maintenant sur son application pratique, ainsi qu'il vient d'être fait pour la méthode de MEUNIER..

La préparation de thromboplastine constitue le temps important de la technique.

L'activité de la thromboplastine doit être aussi grande que possible, *une thromboplastine très active permet une lecture plus précise de la coagulation et une conservation meilleure.*

Aussi avons-nous éliminé le matériel thromboplastique d'activité certaine mais réduite que constitue le lait de femme (proposé par SALOMONSEN) et les extraits de poumons.

Nous utilisons les extraits du cerveau. Nous avons utilisé successivement du cerveau de lapin, puis humain. Nous avons adopté les extraits de cerveau humain, car le délai des autopsies n'altère pas la thromboplastine, le matériel thromboplastique obtenu est beaucoup plus abondant et il semble qu'il y ait une certaine spécificité du couple prothrombine-thromboplastine dans chaque espèce. Mieux que les thromboplastines d'espèces animales, la thromboplastine humaine est apte à se combiner à la prothrombine humaine (HURÉ).

La rapidité de préparation de la thromboplastine est la condition essentielle de sa grande activité.

Nous avons utilisé la seconde technique de QUICK qui déshydrate et épuise par l'acétone le cerveau débarrassé des vaisseaux et méninges. Pour obtenir la déshydratation rapide sans porter la pâte de cerveau à une température élevée, nous avons multiplié les traitements par l'acétone pur : on triture le cerveau avec de l'acétone à parties égales, on renouvelle trois fois l'acétone pendant la première heure. On possède ainsi une pâte déjà relativement déshydratée qu'on étale en couches très minces, soit à l'air, soit dans le vide sulfurique, mais à une température inférieure à 15°.

Six heures après, la dessiccation presque totale est obtenue, on la

complète par de nouveaux traitements par l'acétone-anhydre, la poudre étant séchée et broyée après chaque passage. Après le troisième passage, on obtient une poudre fine impalpable, parfaitement sèche qu'on répartit en ampoules scellées de 0,30 gr.

Nous obtenons ainsi des préparations coagulant le sang ou le plasma en 10 à 12 secondes, donc comparables aux préparations américaines les plus actives.

Cette activité se maintient 3 mois environ en frigidaire à 0°, elle sera contrôlée périodiquement par des dosages chez des sujets sains.

La technique utilisée sera répétée de façon identique à chaque nouvelle préparation, par un même opérateur.

Toute thromboplastine nouvellement préparée nécessite un *étalonnage*.

L'étalonnage de QUICK se fait par dilution de plasma normal avec du sérum physiologique.

Ce qui suppose deux critères :

1° qu'un sujet sain présente un taux de prothrombine à 100 %. De très nombreux dosages pratiqués chez des témoins (plus de 300 avec notre microméthode) nous ont confirmé la constance remarquable du taux de prothrombine. Néanmoins, nous avons continué de prendre trois plasmas de sujets sains pour nous mettre à l'abri d'éventuelles fluctuations;

2° que la simple dilution du plasma avec du sérum physiologique dans des proportions de 1/2, 1/4, 1/8, etc., reproduit bien des taux de prothrombine de 50 %, 25 %, 12,5 %, etc.

La dilution intéresse en effet tous les éléments de la coagulation, c'est-à-dire, à côté de la prothrombine, la thromboplastine (ce qui est indifférent puisqu'on en apportera en excès), mais surtout le fibrinogène.

POHLE et STEWART (256) ont vérifié le bien-fondé de l'étalonnage de QUICK de la façon suivante : ils diluent le plasma non plus avec du sérum physiologique, mais avec des solutions de fibrinogène de concentration telles qu'elles rétablissent dans le plasma dilué le taux normal du fibrinogène. Ainsi disparaissent les variations dues au fibrinogène et les difficultés de lire la coagulation du plasma très dilué.

Les courbes obtenues sont, d'après POHLE et STEWART, tout à fait semblables aux courbes d'étalonnage données par QUICK. Aussi avons-nous utilisé l'étalonnage par simple dilution dans le sérum physiologique.

Nous donnons ci-contre trois courbes correspondant à des thromboplastines d'activités différentes coagulant respectivement un plasma normal en 12, 15 et 17 secondes (figure 3).

Nous voyons à l'inspection de ces courbes que le tracé est proche de l'horizontale entre 100 % et 50 %. Pour une minime variation de temps correspondent des variations importantes de taux de prothrombine. C'est l'inverse qui se produit dans la zone entre 50 % et 0.

Ainsi, dans la zone nettement pathologique, la méthode de QUICK est très sensible, tout chiffre de prothrombine inférieur à

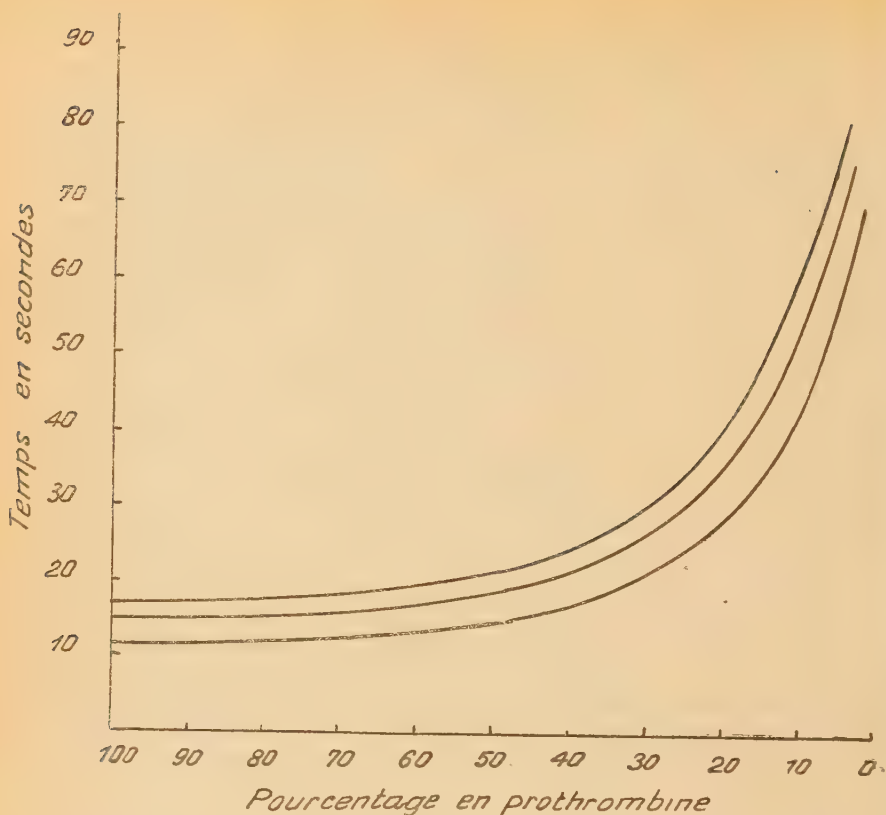


FIG. 3

Etalonnage de thromboplastine

50 % sera dépisté avec précision, et dans la zone dite d'alarme ou hémorragique, la précision de la mesure se fait à 1 % près.

La zone des taux faiblement abaissés entre 50 et 100 % nous semble moins intéressante à connaître. Si néanmoins on désire avoir dans cette zone une grande précision, il suffit de diluer de moitié, reportant la mesure à la moitié inférieure et sensible de la courbe.

Cette thromboplastine, une fois étalonnée, on vérifiera deux fois par mois que son activité n'a pas varié..

La mesure du temps de Quick ne présente en soi aucune difficulté, mais une certaine minutie. Le sang est recueilli sur de l'oxalate de soude (Quick) ou du citrate de soude. Centrifugé à vitesse constante.

Dans une étuve à 37° on dispose une série de tubes à hémolyse. Les tubes seront toujours les mêmes, car nous savons que les dimensions et la forme des tubes influent sur la coagulation. Il n'est pas jusqu'à leur composition chimique (verre ordinaire, verre Pyrex, ou

verre Iéna) qui ne soit pas sans modifier considérablement la coagulation (AUBERTIN (29)).

Une solution de chlorure de calcium à une concentration de M/40 est maintenue à la température de l'étuve.

La mesure proprement dite se fait ainsi :

On verse dans un tube à hémolyse, dans l'ordre suivant :

0,1 cc de plasma,

0,1 cc de thromboplastine,

0,1 cc de solution calcique.

On agite un instant et on laisse à l'étuve.

Puis on incline le tube toutes les secondes jusqu'à immobilisation brusque du liquide.

La nécessité de sortir le tube pour la lecture rend la mesure délicate, aussi est-il nécessaire de pratiquer plusieurs mesures destinées à circonscrire le temps exact — le temps étant déterminé à une seconde près. Pour obtenir un chiffre très précis, nous avons l'habitude de faire de nouvelles mesures, en fixant des yeux non plus le tube à hémolyse mais le chronomètre. Au temps présumé, le tube est brusquement retourné, selon que le liquide s'écoule ou non, est défini avec exactitude le temps de coagulation.

Telle est la méthode de QUICK, employée par la majorité des auteurs, exacte, fidèle, dont la pratique est rapidement acquise.

La préparation de la thromboplastine est plus simple que ne le laisse supposer la longueur de cet exposé.

Dans plusieurs pays étrangers, elle est d'ailleurs préparée par des firmes commerciales.

Comparaison entre les méthodes de Meunier et de Quick

Parmi les multiples dosages effectués par les deux méthodes, nous retiendrons 25 dosages, les dosages couplés étant pratiqués le même jour avec le même plasma.

Si nous avons pratiqué nous-même tous les dosages selon la méthode de QUICK, 7 parmi les mesures faites à l'électrophotomètre de MEUNIER ont été pratiquées au Laboratoire Roussel et donnent des résultats comparables aux nôtres, permettant d'éliminer un facteur personnel.

Nous avons réuni dans le tableau suivant les chiffres donnés par les deux techniques chez sujets malades et sujets sains.

On remarque que sur 25 dosages seulement 9 sont approximativement concordants (N^{os} 2, 5, 12, 16, 18, 19, 22, 23 et 24), et seulement 3, soit 1 sur 8, sont strictement concordants.

L'une de ces deux méthodes n'est donc pas valable. Sans tirer argument de l'ancienneté de la méthode de QUICK, éprouvée par d'innombrables auteurs, et demeurée la technique la plus employée, nous allons reprendre les cas discordants du tableau.

TABLEAU COMPARATIF METHODES MEUNIER ET QUICK

N° d'ordre	Noms	Méthode Quick	Méthode de Meunier			Mention des sujets sains pris comme témoins
			Appareil utilisé	$\frac{\Delta t}{t}$	Taux	
1	Lomb., 19-10-43	80 %	Ap. Roussel		37 %	
2	Lomb., 21-10-43.	70 %	—		70 %	
3	Thi.	100 %	—		30 %	
4	Book.	100 %	—		60 %	Témoin
5	Le Du.	100 %	—		100 %	
6	Dan.	100 %			30 %	Témoin
7	Lan.	100 %	Ap. Lelong	R = 0,80	10 %	Témoin
8	Paul.	100 %	Ap. Roussel		25 %	
9	Mme R.	100 %	Ap. Lelong	R = 0,66	19 %	Témoin
10	Bon., 8-12-43 .	5 %	—	R = 0,28	85 %	
11	Bon., 11- 1-44 .	20 %	—	R = 0,28	85 %	
12	Bon., 25- 1-44 .	100 %	—	R = 0,30	80 %	
13	Pouss.	17 %	—	R = 0,50	38 %	
14	Bem.	100 %	—	R = 0,80	10 %	Témoin
15	Sub.	80 %	—	R = 0,48	40 %	
16	Mlle Cun.	75 %	—	R = 0,21	100 %	Témoin
17	Bell.	100 %	—	R = 0,60	25 %	
18	Gaill.	100 %	—	R = 0,28	25 %	
19	Perrich.	100 %	—	R = 0,32	75 %	Témoin
20	Mme Soch.	100 %	—	R = 0,40	55 %	Témoin
21	Durand.	60 %	—	R = 0,58	25 %	
22	Hain.	100 %	—	R = 0,20	100 %	
23	Salp.	45 %	—	R = 0,23	100 %	
24	Tél.	100 %	—	R = 0,30	80 %	Témoin
25	Jacqu.	80 %	Ap. Roussel		12 %	

Sur 16 cas nettement discordants, 10 cas concernent des malades et peuvent prêter à discussion.

Restent 6 cas concernant des sujets sains pris comme témoins. Ce sont les suivants :

N°s	QUICK	MEUNIER	APPAREIL UTILISÉ	
4	100 %	60 %	Electrophotomètre de ROUSSEL	
6	100 %	30 %	—	—
7	100 %	10 %	—	du Dr LELONG
9	100 %	19 %	—	—
14	100 %	10 %	—	—
20	100 %	55 %	—	—

Ainsi, sur les 9 sujets témoins, 6, soit les 2/3, auraient un taux abaissé de prothrombine et 3 d'entre eux (10 %, 10 % et 19 %) seraient dans la zone hémorragique.

La stabilité du taux de prothrombine dans chaque espèce n'est

plus mise en doute par personne et ces résultats surprenants ne peuvent s'expliquer que par une défaillance de la méthode de MEUNIER.

Ceci nous conduit à discuter la valeur du rapport de MEUNIER

$$\frac{\Delta t}{t}$$

L'étude des sujets témoins constitue le premier argument de poids contre la méthode de MEUNIER.

Des arguments voisins nous sont fournis par les résultats publiés par MM. PORTES et VARANGOT (260) chez la femme enceinte et le nouveau-né.

Ces auteurs utilisent en effet l'électrophotomètre de MEUNIER. Si nous laissons de côté les taux de prothrombine des nouveau-nés, sujets à des variations physiologiques, pour envisager les taux de prothrombine des mères,

25 %	des mères	ont un taux de prothrombine de 100 %,
15 %	—	—
28 %	—	—
6 %	—	—
28 %	—	—
		entre 50 et 100 %,
		de 50 à 20 %,
		de 20 à 10 %,
		moins de 10 %.

Nous avons cité les chiffres donnés par les auteurs, d'où il ressort que 62 % des mères, soit près des 2/3, auraient moins de 50 % de prothrombine et 34 %, soit 1/3, auraient un taux de moins de 20 % et seraient dans la zone hémorragique.

Ces résultats sont en désaccord formel avec tous les travaux étranger (américains, anglais, scandinaves et allemands). Aucune publication ne signale des taux de prothrombine abaissés chez les parturientes. Il serait d'ailleurs étonnant, si la prothrombine se trouvait aussi gravement abaissée chez 1/3 des parturientes, de ne pas constater des hémorragies beaucoup plus fréquentes et plus graves dans le postpartum.

Les seules publications concernant les taux de prothrombine différents de la normale sont celles de VON KAULLA (175), de THODARSON (327) qui trouvent chez la femme enceinte des taux de prothrombine de 200 et même 300 %; ils attribuent les phlébites des jeunes accouchées à cette hyperprothrombinémie.

MM. PORTES et VARANGOT ont bien noté eux-mêmes cette discordance d'avec les publications étrangères, mais ils l'interprètent comme une carence alimentaire en vitamine K en rapport avec les restrictions actuelles, surtout en hiver.

Cet argument nous paraît difficilement soutenable : dans toute la littérature, trois observations seulement d'avitaminose K d'apport ont été publiées chez l'homme, et encore concernent-elles des carences multiples et graves, associant scorbut et pellagre (KARK et LOZNER (777)). D'autre part, on connaît l'impossibilité de déterminer expérimentalement chez les mammifères des carences d'apport, la synthèse de la vitamine K étant faite par les bactéries intestinales.

Ajoutons enfin que les aliments utilisés en période de restriction, tels que choux et carottes, contiennent de la vitamine K.

Personnellement, nous avons mesuré, tant dans les mois d'hiver que dans les mois d'été, le taux de prothrombine des parturientes. Chez 34 femmes examinées, nous avons trouvé les chiffres suivants :

28 fois, un taux de prothrombine de 100 %,

12 fois, un taux de plus de 100 %.

2 fois seulement une hypoprothrombinémie légère (62 % et 70 %).

Lorsque la prothrombine s'écarte du taux habituel chez la femme enceinte, c'est donc plutôt dans le sens de l'hyperprothrombinémie.

Cette discordance entre les résultats obtenus par MM. PORTES et VARANGOT, d'une part, les résultats étrangers et les nôtres, d'autre part, nous semble un argument supplémentaire contre la valeur du dosage de la prothrombine selon la méthode de MEUNIER.

Doit-on pour cela condamner définitivement la méthode de MEUNIER? Nous ne le croyons pas. En effet, il est certain que les déficits en prothrombine modifient le rapport de MEUNIER, tant expérimentalement chez le lapin, que cliniquement dans les toxicoses des nourrissons (A. ROSSIER). De même, certains dérivés de la coumarine (anti-K) augmentent le rapport de MEUNIER. Inversement, la vitamine K se montre capable, lorsque l'état de la cellule hépatique le permet, de ramener le rapport de MEUNIER à la normale.

Mais si la fluctuation de la prothrombine influence sans aucun doute le rapport de MEUNIER, toutes choses égales d'ailleurs, il nous paraît également certain que *la prothrombine n'est pas le seul élément susceptible de modifier ce rapport*. Des substances encore inconnues ou bien connues, comme le fibrinogène, ne laissent pas indifférent le rapport $\frac{\Delta t}{t}$.

Mlle GAVRILENKO, dans sa thèse sur l'étude photométrique de la coagulation, aboutit à des conclusions analogues et conteste la valeur du rapport de MEUNIER pour le dosage de la prothrombine.

En résumé, il nous semble que si les modifications de la prothrombine se traduisent effectivement par des modifications du rapport de MEUNIER, la technique de MEUNIER sera cependant souvent une cause d'erreur, en révélant des hypoprothrombinémies là où elles n'existent pas (sujets sains ou femmes enceintes) ou en méconnaissant certaines hypoprothrombinémies qui se trouvent masquées par des modifications d'autres substances, telles que le fibrinogène.

Nous espérons que des corrections adéquates rendront le rapport de MEUNIER plus spécifique, et si nous n'employons plus l'électrophotomètre pour les dosages de prothrombine, nous continuons à utiliser les diagrammes pour étudier la coagulation plasmatique. De même que les électro-cardiogrammes ou encéphalogrammes, ils permettent de conserver un tracé objectif de l'étude photométrique de la coagulation plasmatique. Si l'interprétation des tracés est appelée à varier, le tracé lui-même restera un document définitif.

Microméthode personnelle

La nécessité de pratiquer des dosages chez des nouveau-nés et des nourrissons sains et malades nous conduisit à utiliser des microméthodes.

Les microméthodes déjà décrites de KATO et de FIECHTER présentant des inconvénients sérieux sur lesquels nous reviendrons, nous avons recherché un autre procédé de microdosage.

Sur la suggestion de LÉTARD, dont on connaît les intéressants travaux sur la coagulation (thèse Paris, 1941), nous avons adopté la méthode de QUICK à la coagulation sur lame. La coagulation du sang total a été étudiée sur lame, pour la première fois par MILIAN (Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1901).

A l'aide de cette microméthode, nous avons pratiqué plus de 1.000 dosages et nous pouvons aujourd'hui confirmer cette technique que nous avons publiée à la Société de Biologie du 11 mars 1944.

Le matériel nécessaire est le suivant :

- Un chronomètre, des lames parfaitement dégraissées, de fins agitateurs de verre à extrémité effilée;
- Une solution de thromboplastine très active (l'activité de la thromboplastine est essentielle pour que la coagulation s'effectue brusquement et soit de lecture facile.)

Nous avons vu plus haut (méthode de QUICK) que le moyen pour obtenir une thromboplastine très active est de la préparer rapidement (en moins de 10 heures) et à température relativement basse (à moins de 15°).

Il faut une thromboplastine coagulant un sang normal à la température ordinaire en moins de 30 secondes. Ce point est capital.

TECHNIQUE.

- Sur une lame dégraissée et rigoureusement propre, déposer 2 gouttelettes de thromboplastine à l'aide d'une pipette Pasteur. On s'attachera à obtenir toujours des gouttelettes de volume égal de 1 ou 2 millimètres de diamètre.
 - Prélever du sang par piqûre un peu profonde, faite au talon chez le nourrisson, au doigt chez l'adulte, une pénétration de 2 mm environ est nécessaire pour qu'une goutte de sang soit obtenue facilement par pression douce pratiquée à distance du point de piqûre.
 - Lorsque la goutte de sang atteint *un volume double au minimum* de la gouttelette de thromboplastine, on met en contact les deux gouttes en tenant horizontalement la lame sous la goutte de sang.
- Le contact des 2 gouttes marque le début de la mesure, un aide déclenche le chronomètre.
- *Immédiatement*, avec un agitateur tenu à portée de la main, on mélangera les deux liquides. Cette opération essentielle, qui devra être pratiquée sans perte de temps, a deux objets : celui de mélanger intimement thromboplastine et sang, celui d'étaler la goutte pour permettre la lecture.

L'étalement sera tel que la surface occupée devienne environ le triple de la surface initiale, soit 8 à 10 millimètres.

La lecture se fait sur la lame retournée pour éviter les reflets lumineux sur la convexité de la goutte. On bascule régulièrement la lame au-dessus d'un fond blanc *très lumineux* et l'on observe le déplacement toujours net du centre de la goutte plus opaque. Ce déplacement se ralentit et le centre de la goutte s'immobilise brusquement : c'est la fin de la mesure, on stoppe le chronomètre.

Cette mesure est pratiquée systématiquement deux fois et les résultats sont comparés :

Tantôt le même chiffre est retrouvé,

Tantôt il diffère d'une ou deux secondes et il suffit de prendre la moyenne des deux chiffres.

Exceptionnellement, il diffère de plus de deux secondes, il suffit alors de pratiquer une troisième mesure.

Deux précautions sont importantes :

Il faut réchauffer la thromboplastine sortant de la glacière et agiter la suspension pour la rendre homogène.

Il faut faire plusieurs témoins lorsqu'on prolonge les mesures, car une thromboplastine sortie de la glacière depuis plusieurs heures peut modifier lentement son activité. Nous avons coutume de prendre deux témoins, un en début, l'autre en fin de séance.

Cette technique nous fournit ainsi un temps de prothrombine chez le malade à comparer avec un temps de prothrombine d'un sujet sain.

Pour traduire ces temps de prothrombine en taux de prothrombine, nous avons plusieurs procédés utilisables :

1° Celui de SMITH, qui mesure un pouvoir ou un indice de coagulation, employé également dans la microméthode de KATO.

$$\text{Le pouvoir de coagulation} = \frac{\text{Temps du malade} \times 100}{\text{Temps du témoin}}$$

c'est-à-dire que si le temps du malade est de 50 secondes et celui du témoin de 25 secondes, le pouvoir de coagulation est de 50 %. A un temps double, triple, correspondent des taux de moitié, du 1/3, du 1/4.

2° Le procédé d'étalonnage de QUICK

où les taux de prothrombine calculés en fonction des temps de prothrombine dessinent non plus une droite, mais une courbe (figure 4).

Nous voyons, en reprenant les mêmes temps de 50 secondes et 25 secondes, que le taux de prothrombine du malade est de 22 %.

Ces deux notations sont valables, mais ce taux de 22 % nous paraît préférable au pouvoir de coagulation de 50 %. Il exprime plus exactement le déficit en prothrombine et surtout fournit un taux comparable au taux fourni par les autres méthodes de dosage.

L'utilisation d'une courbe d'étalonnage obtenue à l'étuve sur le plasma était-elle bien valable pour du sang capillaire? Des dosages simultanés par cette microméthode et la méthode de QUICK, l'iden-

tité des taux obtenus dans l'hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né confirment amplement le bien-fondé de cet étalonnage.

L'utilisation d'une thromboplastine d'activité fixe et à la température constante à l'étuve, donne des temps toujours égaux chez les sujets sains et ne nécessite qu'une seule courbe d'étalonnage. Au contraire, la microméthode se faisant à la température ordinaire qui est variable et ne nécessitant pas (ce qui est un grand avantage)

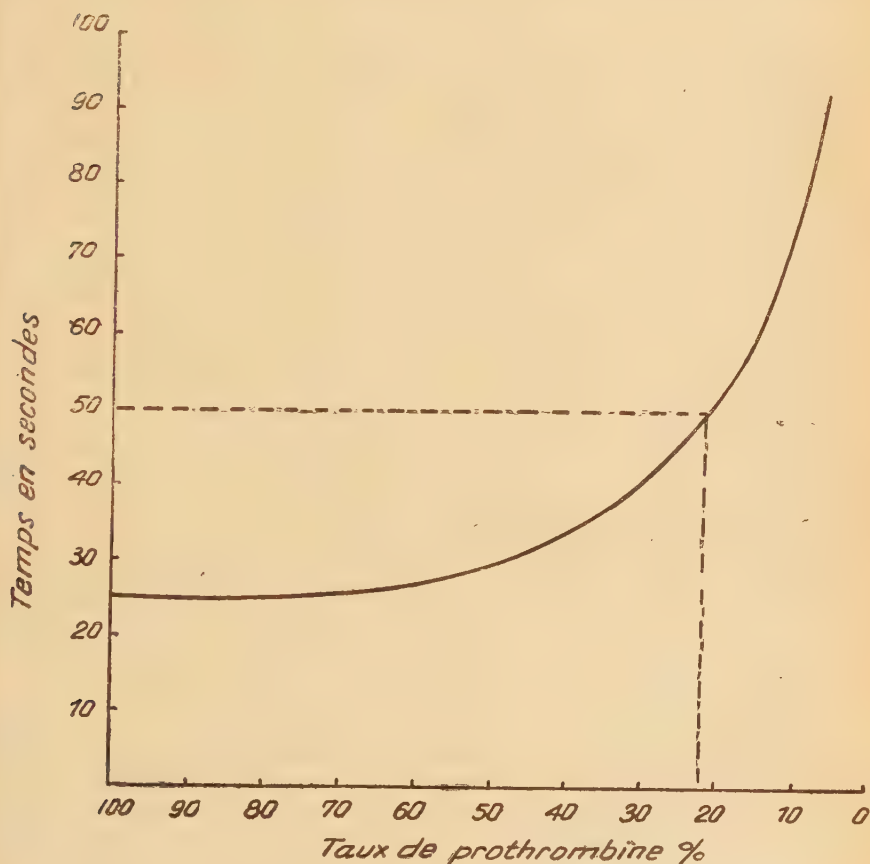


FIG. 4

une thromboplastine d'activité constante, exige un témoin à chaque séance. C'est le temps de prothrombine du témoin qui désigne la courbe étalon utile.

Selon les conditions de température et d'activité de la thromboplastine, le temps des témoins variera entre 20 secondes (temps minimum qui ne peut guère être dépassé à la température ordinaire et 30 secondes, toute thromboplastine coagulant un sang normal en plus de 30 secondes étant éliminée).

De 20 à 30 secondes, nous avons donc 10 courbes parallèles entre elles. Nous reproduisons ici 4 de ces courbes obtenues à l'étuve dont on fait varier la température. Ces courbes ont été obtenues par dilution d'un plasma qui, entier, coagulait en 23, 25, 27 et 29 secondes. Le temps obtenu chez le témoin le jour du dosage indique la courbe sur laquelle on devra reporter le temps du malade.

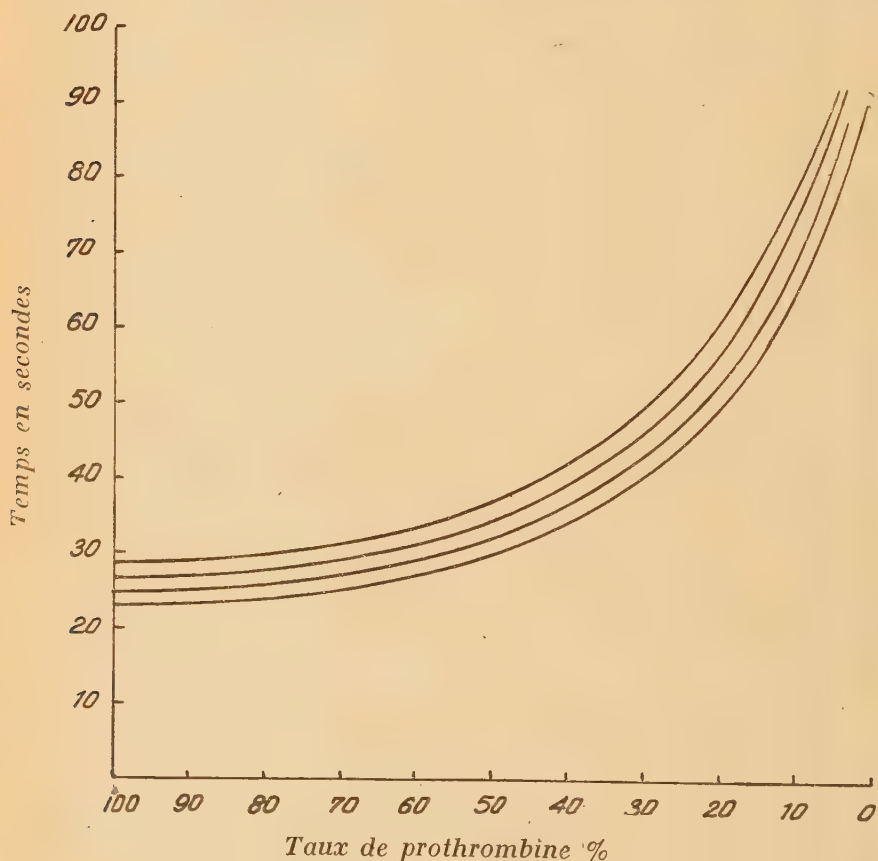


FIG. 5

Etalonnage pour la microméthode

Valeur de la méthode.

Deux mesures réduisent la marge d'erreur à une seconde. Si l'on se reporte aux courbes d'étalonnage, on voit qu'une seconde donne une précision à 10 % près, dans la zone située au-dessus de 50 % de prothrombine. Une précision à 2 % près entre 30 et 50 % et à 1 % dans la zone située au-dessous de 30 %, dite zone hémorragique ou d'alarme.

Les reproches faits souvent à l'étude classique de la coagulation

du sang par le procédé de la lame sont l'imprécision de la lecture, car le sang se coagule progressivement et les erreurs dues aux phénomènes de dessiccation et de surface qui hâtent la coagulation. La température modifie également les résultats. Ces reproches ne sont plus valables pour notre microméthode : La thromboplastine « brusque » la coagulation et en rend la lecture facile. Cette coagulation s'effectuant en moins d'une minute, les phénomènes de dessiccation n'ont pas le temps d'intervenir. Enfin, les variations dues aux phénomènes de surface et à la température sont les mêmes pour la coagulation du sang témoin et sont ainsi éliminés.

La *valeur de la méthode* est affirmée par les arguments suivants :

1° Identité des temps de prothrombine trouvés le même jour chez des témoins différents.

(Depuis plus d'un an que nous prenons des témoins variés, plus de 300 sujets sains examinés ont toujours montré des taux normaux, c'est-à-dire des temps de prothrombine inférieurs à 30 secondes.)

2° Identité des résultats obtenus par cette technique et celle de QUICK — ce qui ne peut étonner puisque la microméthode dérive directement de la méthode de QUICK.

La comparaison de ces deux méthodes utilisant l'une le plasma, l'autre le sang capillaire, nous a permis de mettre en évidence les faits suivants :

— Ni le nombre d'hématies (anémie ou polyglobulie)

— Ni la proportion d'oxyhémoglobine réduite (cyanose périphérique) ne modifient le taux de prothrombine du plasma.

Chez un de nos malades en particulier, Bond..., âgé de 14 ans, présentant une maladie de Roger compliquée de tuberculose pulmonaire, avec cyanose intense et polyglobulie à 6 millions, la microméthode pratiquée au doigt ou à l'oreille et la méthode de QUICK sur plasma obtenue après ponction veineuse, nous donnèrent les mêmes chiffres.

La polyglobulie habituelle et souvent considérable du nouveau-né ne nous a pas empêché de trouver des taux de prothrombine très abaissés dans les trois premiers jours de la vie, comme par les autres méthodes.

Enfin, dans tous les cas où l'état hépatique permettait à la vitamine K d'exercer son action, nous avons pu suivre la remontée régulière du taux de prothrombine. Ces courbes de remontée de prothrombine seront étudiées plus loin.

La principale *objection théorique* à l'exactitude de la méthode pourrait être que le rapport sang-thromboplastine n'est pas déterminé avec rigueur. Pour nous rendre compte de l'importance des erreurs provoquées par de mauvaises estimations dans la grosseur des gouttes, nous avons étudié les variations des temps de prothrombine lorsqu'on modifiait les proportions respectives de sang et de thromboplastine :

En disposant sur une même lame 5 gouttelettes de thromboplastine d'un volume égal exactement dosé par micropipette, nous avons ajouté des gouttes de sang prélevées chez un même sujet témoin.

Les gouttes de sang étaient mélangées avec chaque goutte de thromboplastine dans les proportions suivantes :

1/2 1 1,5 2 et 3

Les temps respectifs obtenus furent les suivants en secondes :

35 28 26 25,5 25

D'où l'on pouvait conclure que *plus l'excès de sang était important, plus les écarts de mesure devenaient minimes*. Entre une goutte de sang double ou triple de la goutte de thromboplastine, l'écart est seulement d'une demi-seconde. Alors qu'entre une goutte égale et une goutte de volume moitié moindre l'écart est de 7 secondes.

C'est pourquoi nous avons recommandé de prélever une goutte de sang double *au minimum* de celle de thromboplastine.

Les *avantages* de cette microméthode sont considérables.

Extrême simplicité, matériel réduit et rapidité de la mesure. Sur-tout possibilité de répéter quotidiennement le microdosage chez le nouveau-né, le nourrisson et au laboratoire chez les animaux de petite taille. Facilité de trouver des témoins tant la piqûre nécessaire est bénigne.

Enfin, la thromboplastine reste utilisable dans des délais très prolongés. L'activité n'est pas obligatoirement fixe puisqu'on utilise un témoin, il suffit que la thromboplastine coagule un sang normal en moins de 30 secondes. Il n'est donc plus indispensable de préparer une solution de thromboplastine à chaque dosage. La solution reste utilisable un mois environ, la poudre de cerveau conservée à la glacière reste utilisable plus de six mois.

La simplicité de la méthode n'exclut pas une grande minutie et les dosages seront toujours pratiqués par un même opérateur.

Comparaison entre notre microméthode et les autres méthodes avec thromboplastine

1° Comparaison avec la méthode de Quick.

Toutes les fois que nous avons comparé la méthode de QUICK et notre microméthode, nous avons obtenu les mêmes résultats. Trois remarques sont cependant nécessaires :

La méthode de QUICK nécessite une prise de sang veineux, toujours délicate chez le nourrisson et le nouveau-né et qui en tous cas ne peut être répétée. La microméthode est donc chez le petit enfant plus utilisable, son caractère clinique, la longue conservation de la thromboplastine, qui ne nécessite aucun étalonnage, sont des avantages supplémentaires.

En revanche, la méthode de QUICK est plus précise dans les portions extrêmes de la courbe pour les raisons suivantes :

La courbe de prothrombine est proche de l'horizontale dans les taux supérieurs à 50 %, alors qu'on ne peut remédier à ce défaut de sensibilité dans la microméthode, on peut sensibiliser la méthode de QUICK par dilutions du plasma. Pour cette raison, on peut

évaluer sur le plasma dilué des hyperprothrombinémies, ce qui est impossible sur le sang capillaire.

A l'autre extrémité de la courbe dans les taux inférieurs à 10 %, répondant à des temps de prothrombine de plus de deux minutes, interviennent dans la microméthode des phénomènes de dessiccation absents dans la coagulation en tube. Pratiquement, cet inconvénient est négligeable et nous nous bornons à formuler les résultats ainsi : taux de prothrombine = moins de 5 %, alors qu'au Quick nous pouvons préciser : taux de 1 ou 2 ou 3 %.

Ainsi microméthode et méthode de Quick se complètent mutuellement. Même chez l'adulte, cette microméthode nous paraît intéressante, permettant de mesurer quotidiennement et chez un grand nombre de malades, le taux de prothrombine, moyen précieux dans certains services spécialisés (affections hépatiques, hématologie).

2° Comparaison avec la méthode de Smith.

La méthode de SMITH partage avec notre microméthode un certain nombre d'avantages.

Elle se fait sur sang total, au lit du malade, sans décalcification ni recalcification.

Mais elle présente certains inconvénients qui nous l'ont fait rejeter et qui sont les suivants :

- Le dosage se fonde sur une seule mesure, car on ne peut guère multiplier les ponctions veineuses;
- La thromboplastine utilisée par SMITH est une solution d'activité faible préparée à partir de poumon de bœuf ou de lapin — coagulant le sang en 30 à 50 secondes.

Nous pensons qu'une thromboplastine peu active rend la lecture de la coagulation plus difficile.

- Chaque dosage nécessite une comparaison avec un sang témoin. S'il est aisé de trouver quotidiennement un témoin pour la microméthode, il est difficile de trouver chaque jour un bénévole pour une ponction veineuse.

3° Comparaison avec les autres microméthodes.

Les microméthodes de KATO et FIECHTER présentent les inconvénients suivants :

Elles se font à l'étuve à 37° et ne peuvent être pratiquées qu'au laboratoire.

Plus compliquées que notre microméthode, elles utilisent des décalcifiants et recalcifiants et des micropipettes. Ces fins tubes capillaires, loin d'apporter une plus grande exactitude, sont une cause d'erreur souvent considérable. L'importance des phénomènes de surface, la difficulté d'obtenir un mélange intime entre le sang et l'oxalate de soude, la lenteur relative du prélèvement qui exige au moins deux gouttes de sang, tout concourt à fausser le temps de coagulation. Des phénomènes préparatoires de la coagulation entrent en jeu avant même que le sang décalcifié soit en contact avec la thromboplastine et la solution calcique.

Nous constatons en définitive que toutes ces méthodes indirectes de dosage se ramènent à des mesures de temps de coagulation. Il n'est donc pas certain qu'on mesure bien toute la prothrombine et rien que la prothrombine. Peut-être mesure-t-on un groupe de substances coagulantes, ce qui expliquerait certaines divergences entre méthodes (telles que celles de MEUNIER et de QUICK).

En fait, si le terme de dosage de prothrombine constitue un abus de langage, l'intérêt pratique de ces méthodes indirectes reste entier.

Le temps de coagulation mesuré, dans les conditions particulières de la technique, se montre en effet altéré dans des circonstances physiologiques (nouveau-né) ou pathologiques. Cette anomalie de coagulation est redressée et corrigée par la vitamine K.

Cette réserve théorique étant faite, nous continuerons à employer les termes de temps et de taux de prothrombine, ainsi que tous les auteurs qui nous ont précédés.

LA PROTHROMBINE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ SAIN

L'étude du taux de prothrombine chez le nouveau-né sain s'est révélée particulièrement féconde. Depuis les premiers travaux de BRINKHOUS, SMITH et WARNER, en 1938, un faisceau de publications est venu établir solidement la réalité d'une hypoprotrombinémie physiologique dans les premiers jours de la vie.

Ce sont les travaux américains de WADDEL et GUERRY, HELLMAN et SHETTLES, KATO et PONCHER, OWEN, HOFFMANN et SMITH; les travaux scandinaves de DAM, de NYGAARD, de PLUM.

Les travaux allemands sont plus récents : ce sont ceux de AIGUER, HEINTZE, GASSER, DIETEL. Récents aussi sont les travaux français, les premiers dus à PORTES et VARANGOT, puis les thèses de MARNIER, TIBI, etc...

Il ne saurait être question de détailler tous les travaux, d'autant plus qu'ils s'accordent pour établir la constance d'une hypoprotrombinémie physiologique. Seules, la date de la chute maxima, la vitesse de remontée à la normale ont donné lieu à des opinions légèrement différentes.

Nous prendrons comme description-type les travaux de HELLMANN et SHETTLES, et WADDEL et GUERRY, qui sont très précis, et nous ne citerons des autres travaux que ceux qui en diffèrent.

Le nouveau-né normal possède à la naissance un taux de prothrombine voisin de celui du cordon et qui diffère légèrement du taux maternel. Il est de 60 à 70 %.

Puis la prothrombine va tomber à des valeurs très basses, les taux les plus bas vont s'observer de la 48^e heure à la 72^e heure, avec des variations individuelles assez importantes, la moyenne des taux étant 15 à 30 %.

A partir du troisième jour de la vie, le taux de prothrombine remonte progressivement pour atteindre la normale entre le sixième et le dixième jour (100 %).

Les variations du temps de coagulation classique sont parallèles dans l'ensemble aux variations de la prothrombine (WADDEL et GUERRY). PORTES et VARANGOT insistent sur l'importance de l'hypofibrinémie appréciée par la méthode électrophotométrique.

A partir du dixième jour, le taux de prothrombine se maintient à 100 % avec une fixité remarquable.

Signalons quelques divergences d'opinion :

— Pour QUICK et GROSSMANN (277), on trouve un minimum de prothrombine à la fin du premier jour et non pas du troisième, on noterait le retour à la normale dès le troisième jour.

— PLUM (267), en utilisant sa méthode à l'héparine, n'observe le retour à un taux normal de prothrombine qu'au bout d'un mois;

— WARNER, BRINKHOUS et SMITH situent le retour de la prothrombine à la normale, seulement au bout de la première année. Cette opinion n'a jamais été confirmée, et il semble qu'il s'agisse là d'une erreur technique.

Si, dans la règle, cette hypoprothrombinémie parfois considérable reste latente, il est un petit nombre de cas où elle va s'extérioriser par des hémorragies — qui surviennent dans les mêmes rapports chronologiques, dans la première semaine de la vie, constituant le syndrome hémorragique du nouveau-né.

Différents auteurs ont étudié les relations entre le taux de prothrombine du nouveau-né et le taux maternel, les rapports également avec l'alimentation et l'ictère physiologique.

Taux de prothrombine maternel

Les chiffres donnés par DAM, TAGE HANSEN et PLUM; QUICK et GROSSMANN; NYGAARD, BRINKHOUS, SMITH et WARNER se rapportent à des séries peu nombreuses; au contraire, les résultats de MAC CALLUM et MAC PHARSON, KATO et PONCHER, HELLMANN et SHETTLES, NORRIS et RUSH, KOLLER et FIECHTER se fondent sur de nombreux examens.

Ils concordent pour établir que le *taux des femmes enceintes est normal* (100 %).

Seuls, PORTES et VARANGOT (260) trouvent une hypoprothrombinémie dans plus de 75 % des cas, considérable (moins de 20 %) dans 1/3 des cas. Ils interprètent ce fait comme une avitaminose K d'apport. Cette explication nous paraît difficile à soutenir, l'avitaminose K d'apport isolée n'existe pas chez l'homme et chez les mammifères et nous renvoyons à la discussion qui a été faite plus haut à propos de la méthode de MEUNIER que nous croyons responsable de cette erreur.

Quelques auteurs, VON KAULLA (175), THODARSON, ADAMS, décrivent en revanche une *hyperprothrombinémie* qui pourrait atteindre 200 ou 300 %, maxima juste avant l'accouchement, retombant au voisinage de la normale après l'accouchement mais pouvant être responsable de certaines thromboses et phlébites du post partum.

Retenons de ce chapitre que le taux des parturientes est normal ou parfois supérieur à la normale.

Taux de prothrombine du cordon

Alors que le taux maternel est de 100 %, le taux de prothrombine du cordon est de 60 à 70 %, comme si le filtre placentaire retenait une partie de la prothrombine. Nous verrons qu'il en est de même de la vitamine K naturelle et des dérivés synthétiques liposolubles, seuls les dérivés hydrosolubles traversent le placenta et sont susceptibles d'augmenter le taux de l'enfant.

Selon QUICK et GROSSMANN (277), selon HEINTZE (160), le déficit relatif du sang du cordon est très discret, il ne se traduit que par une différence minime du temps de prothrombine (Temps de la mère, 15" — temps du cordon, 17").

Selon KOELLER et FIECHTER, la différence serait au contraire très accusée (temps de la mère, 15" — temps du cordon, 25").

Eléments susceptibles d'influencer le taux de prothrombine du nouveau-né.

Tous les auteurs s'accordent pour ne faire jouer *aucun rôle à l'ictère physiologique* du nouveau-né.

Le rôle de l'alimentation a été étudié par quelques auteurs.

AIGUER constate que les enfants nourris au lait de vache perdent plus vite leur méconium et que leur taux de prothrombine revient plus vite à la normale. Le lait de vache favorise le développement d'une flore à colibacilles qui semble tout particulièrement faire la synthèse de la vitamine K.

D'autres auteurs, pour des raisons analogues, préconisent une alimentation précoce du nouveau-né dès le premier jour de la vie pour hâter le développement de la flore intestinale.

C'est cette alimentation plus précoce qui expliquerait, selon AIGUER, les taux de prothrombine paradoxalement plus élevés des prématurés.

En fait, le seul facteur influençant véritablement le taux de prothrombine du nouveau-né est le *traitement par la vitamine K*.

L'administration à la mère allaitant son enfant n'a aucune influence sur le taux de prothrombine de l'enfant, donc la vitamine K ne passe pas dans le lait (KOELLER et FIECHTER).

L'administration à la parturiente avant et au moment du travail est diversement appréciée :

Si WESPI ne reconnaît aucune action de la vitamine K donnée à la mère sur la teneur du sang du cordon, la plupart des auteurs reconnaissent que la vitamine K, sous sa forme d'éther hydrosoluble, élève légèrement le taux du sang du cordon et reténit sur le taux de la prothrombine du nouveau-né (BUCK, FITZGERALD et WEBSTER, HELLMANN, HELLMANN et SHETTLES, MAC PHERSON, PLUM et LARSEN).

Dans l'ensemble, si l'on ne peut ramener à la normale le taux du nouveau-né, on évite cependant les chutes extrêmes de la prothrombine et la proportion de nouveau-nés ayant un taux de prothrombine de moins de 20 % devient négligeable.

Cette action peut être obtenue dans les heures précédant la naissance, un délai de 6 heures est suffisant pour agir sur le taux du nouveau-né, on fera donc une injection au début du travail.

Mais l'action la plus nette et la plus rapide est obtenue par prophylaxie directe chez le nouveau-né, ainsi que nous le verrons à la fin de cette étude.

Telles sont les notions, maintenant classiques, ou qui le deviendront rapidement, concernant l'hypoprothrombinémie du nouveau-né. Nous avons tenu à les rappeler avant d'énoncer nos propres résultats.

Travaux personnels

Nous avons pu, grâce à l'obligeance du professeur VIGNES et à la collaboration de son assistant, le docteur Robert LANDRIEU (qu'ils veulent trouver ici nos remerciements), étudier à la Maternité Pinard 95 nouveau-nés et leurs mères.

Nous avons mesuré les taux de prothrombine avec notre micro-méthode. Tantôt, et le plus souvent, nous avons mesuré les taux chez des nouveau-nés d'âges différents, tantôt nous avons suivi chez un même enfant le taux de prothrombine aux différents jours de sa vie. Nous avons obtenu par ces deux procédés des résultats superposables.

En considérant la moyenne du taux pour chaque jour, nous pouvons établir les deux courbes suivantes (figure 5 bis) :

1° En confondant tous les taux obtenus dans les 24 premières heures, on obtient la courbe (a) où le minimum de prothrombine s'observera au troisième jour en accord avec l'opinion de HELLMANN et SHETTLER et la plupart des auteurs;

2° Si, au contraire, on prend soin de distinguer les taux de prothrombine des 12 premières heures et des 12 heures suivantes, on obtient alors la courbe (b) où nous voyons le minimum de prothrombine se situer à la fin du premier jour en accord avec l'opinion de QUICK et GROSSMANN.

Sans doute est-ce la raison des divergences entre ces auteurs. Quoi qu'il en soit, la prothrombine reste dangereusement abaissée dans les trois premiers jours de la vie avec un taux moyen de 23 %, et se trouve ainsi dans la zone dite d'alarme.

Le retour au taux normal de 100 % se fait du huitième au dixième jour et la prothrombine décrit une courbe curieusement parallèle à la courbe de poids et nous retrouverons dans la pathologie ce parallélisme.

Si nous envisageons les *variations individuelles*, nous constatons qu'elles sont souvent considérables; nous avons, en effet, pendant la première décade, les taux extrêmes suivants :

Fin du 1 ^{er} jour.....	7 % à 45 %
2 ^e jour.....	2 % à 55 %
3 ^e jour.....	15 % à 39 %
4 ^e jour.....	20 % à 65 %
5 ^e jour.....	15 % à 80 %
6 ^e jour.....	37 % à 100 %
7 ^e jour.....	60 % à 100 %
8 ^e jour.....	45 % à 100 %
9 ^e jour.....	41 % à 100 %
10 ^e jour.....	67 % à + 100 %

Nous pouvons de ces chiffres déduire ce qui suit :

1° Dans les trois premiers jours de la vie, il n'est pas rare de trouver des taux extrêmement bas de prothrombine, au-dessous de 10 %; malgré l'importance de ce déficit, la plupart de ces hypoprothrombinémies restent latentes. C'est ainsi que nous avons pu obser-

12 premières heures		Fin 1 ^{er} jour		2 ^e jour		3 ^e jour	
Chabern. 60 %		Gunch. . . . 7 %		Port. 20 %		Gneg. 39 %	
Bangour. 65 %		Gérard . . . 20 %		Larp. 30 %		Blanch. . . . 32 %	
Hugn . . . 100 %		Vign. 41 %		Courc. . . . 55 %		Véry. 15 %	
Harcoet . 45 %		Garn. 30 %		Tokatl. . . . 44 %		Thorn. 13 %	
Retps. . . 25 %		Baj. 19 %		Lager I. . . . 18 %		Legros. . . . 30 %	
Deur. . . . 37 %		Dur. 10 %		Pages M. . . . 23 %		Bomp. 23 %	
		Girar. 25 %		Le Secd. . . . 30 %		Defoss. . . . 37 %	
		Boss. 45 %		Nad. 40 %		Gall. 25 %	
		Chevr. 32 %		Rod. 5 %		Ignac. 20 %	
		Ascenz. . . . 25 %		Bur. 4 %		Gerex. 30 %	
		Engelm. . . . 16 %		Werm. 25 %		Sylver. 18 %	
		Grinul. . . . 13 %		Bess. 2 %			
Moyenne de ces 6 dosages : 55 %		Moyenne de ces 12 dosages : 23 %		Moyenne de ces 12 dosages : 25 %		Moyenne de ces 11 dosages : 24 %	
4 ^e jour		5 ^e jour		6 ^e jour		7 ^e jour	
Besegh. . . 33 %		Ferrah. . . 41 %		Chavign. . . 37 %		Paol. 60 %	
Duf. 50 %		Del. 80 %		Zuber. . . . 55 %		Jean. 100 %	
Amon. . . . 55 %		Mor. 63 %		Dupr. 100 %		Pasc. 60 %	
Mats. 32 %		Sant. 12,5 %		Gend. 100 %		Tomani. . . . 54 %	
Dug. 55 %		Lepr. 15 %		Roy. 60 %		Duh. 30 %	
Kohl. 20 %		Pich. 41 %		Sylve. 60 %			
Ignac. . . . 37 %		Cocav. . . . 35 %					
Tass. 22 %		Rip. 35 %					
Math. 65 %		Kohl. 42 %					
Sylv. 33 %		Sylver. . . . 42 %					
Moyenne de ces 10 dosages : 40 %		Moyenne de ces 10 cas : 41 %		Moyenne de ces 6 cas : 65 %		Moyenne de ces 5 cas : 70 %	
8 ^e jour		9 ^e jour		10 ^e jour		11 ^e jour	
Arnani. . . 45 %		Vesc. 75 %		Sim. 67 %		Ancl. 150 %	
Very. . . . 100 %		Peegu. . . . 100 %		Blanch. . . . 150 %		Tis. 150 %	
Houss. . . . 70 %		Laport. . . . 100 %		Port. 100 %		Barb. 100 %	
		Jul. 100 %		Guich. 75 %		Fred. 100 %	
		Larr. 41 %		Pruv. 125 %		Dupr. 75 %	
				Courc. 125 %		Gren. 100 %	
				Rony. 100 %		Breal. 100 %	
				Wetz. 100 %			
				Lamb. 100 %			
Moyenne : 72 %		Moyenne : 85 %		Moyenne : 100 %		Moyenne : 100 %	



FIG. 5 bis

Si on groupe tous les dosages faits dans la première journée, on obtient un chiffre moyen de 40 % et le minimum de prothrombine est le 3^e jour

ver un taux de 2 % chez un nouveau-né de deux jours sans hémorragies. Il semble donc que si l'hypoprothrombinémie joue un rôle capital dans l'entretien d'une hémorragie, elle *semble insuffisante à déclencher une hémorragie* en l'absence d'altérations vasculaires.

2° Jusqu'au cinquième jour de la vie, nous notons la possibilité de taux de prothrombine demeuré au-dessous de 30 %, c'est-à-dire dans la zone d'alarme. Ceci concorde avec la clinique qui nous apprend que le syndrome hémorragique du nouveau-né se développe essentiellement dans les cinq premiers jours de la vie.

Le seul enfant qui, parmi ceux du tableau, ait présenté une hémorragie, fut un enfant qui avait au cinquième jour un taux de 12,5 %, très inférieur à la moyenne pour cet âge (41 %).

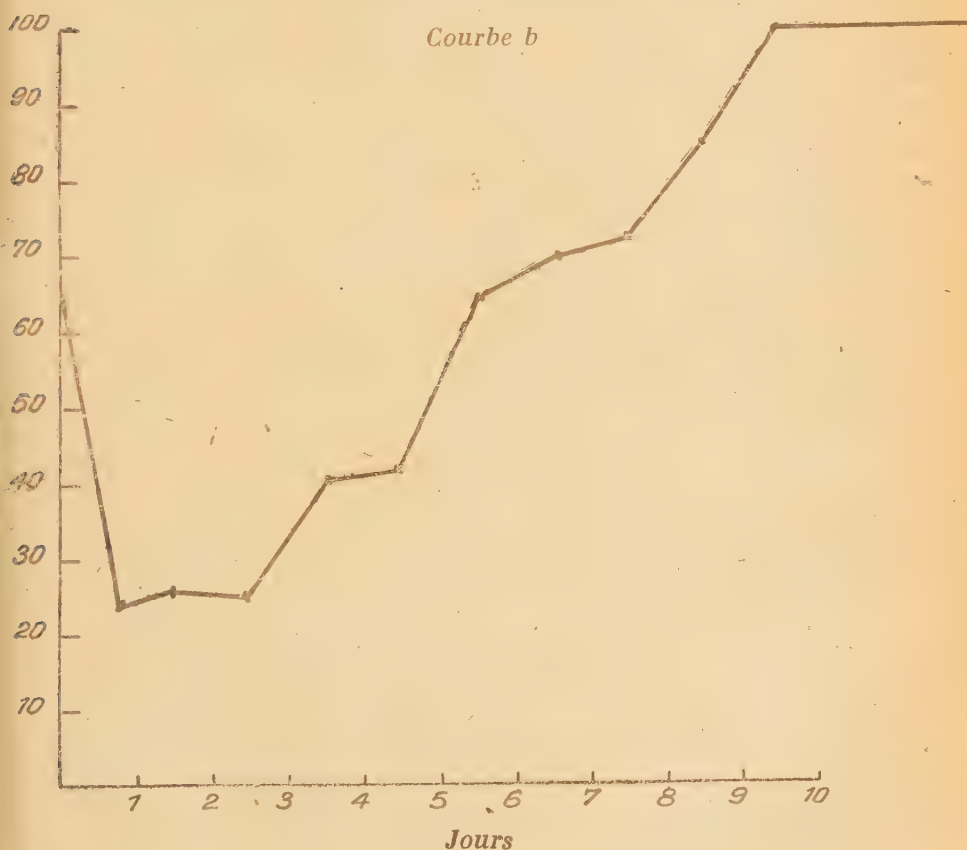
3° A partir du sixième jour apparaissent avec une fréquence croissante des taux normaux et dans l'ensemble les écarts individuels

s'atténuent. Quelques hypoprothrombinémies persistent jusqu'au dixième jour.

À partir du dixième jour, tous les taux de prothrombine s'uniformisent à 100 % et les écarts minimes se font plutôt dans le sens d'une hyperprothrombinémie (une appréciation précise des taux supérieurs à 100 % nécessite une méthode étudiant la coagulation plasmatique avec dilutions croissantes. Notre microméthode ne donne pour les hyperprothrombinémies qu'une appréciation qualitative).

S'il est fréquent que le taux de prothrombine revienne à 100 % avant le dixième jour, nous ne l'avons jamais trouvé au-dessous de ce chiffre après le onzième jour chez le nouveau-né normal, présentant un bon état général, avec une courbe pondérale normale.

Toute affection pathologique du nouveau-né retentira, nous le verrons, sur cette remontée de la prothrombine.



Si nous distinguons les dosages de la fin du 1^{er} jour (au bout de 24 heures), des dosages faits dans les 12 premières heures, le minimum apparaît à la fin du 1^{er} jour.

Influence de l'ictère physiologique

Il était naturel, connaissant l'origine hépatique de la prothrombine, de rechercher si l'ictère physiologique pouvait jouer un rôle. Un rôle net de cet ictère sur l'hypoprothrombinémie aurait été un argument en faveur d'une participation du foie à l'ictère physiologique.

Nous avons comparé les taux de prothrombine chez 13 nouveau-nés avec ictère et 13 sans ictère.

AVEC ICTÈRE PHYSIOLOGIQUE		AGE	SANS ICTÈRE PHYSIOLOGIQUE	
Nom	Taux		Nom	Taux
Port	20 %	36 heures	Thomas	43 %
Larp	30 %	2 jours	Gueg	38 %
Dufon	37 %	3 jours	Duf	50 %
		4 jours	Fern	41 %
Dal	80 %	5 jours	Zub	55 %
Rey	60 %	6 jours	Dup	100 %
Chav	37 %	6 jours	Sylv	60 %
		6 jours		
Paol	100 %	7 jours	Aissan	45 %
Icann	100 %	7 jours	Verg	100 %
Houss	70 %	8 jours	Pecq	100 %
Laport	100 %	9 jours	Inl	100 %
Verc	52 %	9 jours	Blanch	100 %
Pruv	100 %	10 jours	Noé	100 %
Rouy	100 %	10 jours		

Les taux comparés aux mêmes âges sont du même ordre, ce qui permet de conclure à l'absence de toute influence de l'ictère physiologique. Ceci plaide encore en faveur de l'origine extra-hépatique de cet ictère.

Rôle de l'alimentation

Les tableaux et les courbes qui précèdent ont été obtenus à la Maternité Pinard et concernent tous des enfants nourris au sein, sauf 3 nouveau-nés.

Les taux de ces 3 nouveau-nés sont les suivants :

Besegeh	4 jours	33 %
Dugr	4 jours 1/2	55 %
Noé	14 jours	100 %

ils sont donc semblables à ceux des enfants nourris au sein, mais nous ne pouvons tirer de conclusions d'un si petit nombre.

Nous savons néanmoins que les auteurs qui ont comparé ces deux modes d'alimentation ont trouvé peu de différences, et lorsque différence il y a, elle est en faveur de l'enfant nourri au lait de vache.

Comparaison entre les taux de prothrombine des mères et des nouveau-nés

a) Nous avons 9 fois mesuré les taux de prothrombine chez des femmes en travail. 7 de ces femmes ont un taux de 100 %, 2 ont un taux supérieur à 100 %.

Mme Fontv	(6 h. avant accouchement)	100 %
Mme Thom	(5 h. —	.. + de 100 %
Mme Plum	(2 h. —	100 %
Mme Ascenz	(3 h. —	100 %
Mme Hasc	(15 h. —	100 %
Mme Brun	(4 h. —	100 %
Mme Ingr	(2 h. —	100 %
Mme Gérard	(2 h. —	.. + de 100 %
Mme Engelm	(7 h. —	100 %

b) Nous avons, d'autre part, comparé après l'accouchement le taux de prothrombine de 27 mères et de leurs enfants.

AGE	NOMS	MÈRE	ENFANT
6 ^e jour	Chavign	100 %	57 %
9 ^e jour	Verc	100 %	75 %
3 ^e jour	Gueg	+ 100 %	39 %
5 ^e jour	Del	+ 100 %	80 %
2 ^e jour 1/2	Thom	100 %	43 %
2 ^e jour	Larp	+ 100 %	60 %
1 jour 1/2	Bang	100 %	65 %
2 ^e jour	Courc	100 %	55 %
4 ^e jour	Duf	+ 100 %	50 %
14 ^e jour	Noé	100 %	100 +
8 ^e jour	Houss	100 %	70 %
4 ^e jour	Math	100 %	32 %
2 ^e jour	Tok	100 %	44 %
5 ^e jour	Mor	+ 100 %	63 %
4 ^e jour	Am	+ 100 %	55 %
5 ^e jour	Sant. Liest	100 %	12,5 %
Naissance	Asc	100 %	45 %
4 ^e heure	Ret	100 %	25 %
18 ^e heure	Garn	100 %	25 %
28 ^e heure	Cheir	+ 100 %	32 %
Naissance	Ascenz	100 %	30 %
Naissance	Engelm	100 %	18 %
Naissance	Ger	+ 100 %	20 %
4 ^e jour	Louv	62 %	32 %
(a reçu XV gouttes de K Thrombyl)			
3 ^e jour	Gir	100 %	25 %
3 ^e jour	Boss	+ 100 %	45 %
3 ^e jour	Char	100 %	13 %

Si l'on considère le taux maternel de prothrombine :

- 16 femmes sur 27 ont un taux normal (100 %);
- 10 femmes ont un taux légèrement supérieur à la normale;
- 1 seule présente un déficit discret de 62 %.

Nous n'avons trouvé aucune correspondance entre les taux de prothrombine maternel et fœtal. Néanmoins, au taux de prothrombine maternel de 62 % correspondait chez l'enfant au cinquième jour un taux nettement inférieur à la moyenne, malgré XV gouttes de K. Trombly huileux (32 % au lieu de 40 %). Mais il est impossible de conclure sur un cas isolé.

On peut alors s'étonner qu'un traitement prophylactique administré à la mère puisse agir sur le taux de l'enfant. En fait, il n'existe pas de contradiction, le nouveau-né naît au départ avec un taux de prothrombine insuffisant qui correspond au taux du cordon. La thérapeutique maternelle agit sur le taux du cordon et permet d'élever le taux initial chez le nouveau-né.

On ne s'opposera pas à l'hypoprothrombinémie, mais on atténuera la chute en décalant la courbe vers le haut.

Nous ne voulons pas développer ici les effets du traitement par la vitamine K chez le nouveau-né sain et nous renvoyons au chapitre vitamine K à la fin de ce travail.

Influence de la prématuration et de la débilité congénitale sur le taux de prothrombine

Cette influence est diversement appréciée :

a) Pour les uns, l'hypoprothrombinémie est plus accentuée chez les prématurés.

HELLMANN et SHETTLES trouvent que chez 9 prématurés la moyenne du taux de prothrombine est nettement plus basse. Elle est de 8,3, soit le tiers du nouveau-né normal. Une autre série de 17 prématurés donne une moyenne de 10,9 de prothrombine. En opposition avec ces chiffres si bas, le taux des mères était normal. L'action de la vitamine K chez ces prématurés est très remarquable, elle provoque un accroissement rapide de la prothrombinémie.

HEINTZE trouve également une différence, mais le taux de prothrombine du prématuré ne serait que légèrement inférieur à celui du nouveau-né normal.

b) Pour d'autres : AIGUER (10), ROUHANKOSKI et SAKSELA (263), on constate des taux de prothrombine plus élevés chez les prématurés et la prothrombine revient plus vite à la normale. L'auteur explique cette différence par l'alimentation plus précoce des prématurés qui perdent leur méconium plus tôt, ont un développement plus précoce de la flore intestinale d'où une production endogène de vitamine K plus rapide et précoce.

Taux de prothrombine chez les nouveau-nés débiles.

KATO et PONCHER ont étudié 73 enfants nés à terme, mais de poids inférieur à 2,500; ils trouvent un taux de prothrombine un peu plus bas chez ces enfants, avec des variations individuelles plus grandes et un retour à la normale plus lent, qui ne s'opère que vers le vingt-cinquième ou le trentième jour. Toutefois, ajoutent-ils, il n'est pas exceptionnel de noter un retour à la normale beaucoup plus rapide.

c) HENNING MAGNUSSON (148) a publié 6 observations d'enfants prématurés qui présentaient une hypoprothrombinémie résistant à la vitamine K. Ces enfants avaient à la naissance les poids suivants en grammes :

2.080 — 1.650 — 2.175 — 2.000 — 2.060 — 2.130

Les courbes de poids, l'aspect de l'enfant sont satisfaisants.

Malgré des doses importantes de vitamine K (30 mg), données per os ou par voie intramusculaire, les taux de prothrombine (mesurés par la méthode de FIECHTER) ne reviennent à la normale qu'aux douzième, vingt-deuxième, dixième, neuvième et douzième jour.

Telles sont les opinions contradictoires concernant prématurés et débiles.

Nous avons eu l'occasion, pour notre part, d'examiner 20 enfants de petits poids à des âges variés.

Nous groupons les résultats obtenus dans les deux tableaux suivants :

Enfants dans la première décade de la vie.

Noms	Poids naissance	Age	Taux de prothr.	Taux normal à cet âge (moyenne)
Defosseý.	2.640	3 jours	37 %	24 %
Gallie.	1.820	3 jours	25 %	24 %
Henri Jean	2.300	3 jours	47 %	24 %
Ignacio.	1.980	3 jours	20 %	24 %
—	—	4 jours	37,5 %	40 %
Mathoul.	2.000	4 jours	65 %	40 %
Cavacar.	1.730	5 jours	35 %	41 %
Christiane.	1.900	4 jours	100 %	40 %
—	courbe de poids stationnaire	10 jours	+100 %	100 %
Leprat.	2.020	5 jours	41 %	41 %
—	—	6 jours	65 %	65 %

Si nous considérons le premier tableau, nous constatons que sur les 11 dosages pratiqués, 7 montrent des taux plus élevés que la normale, 4 sont légèrement inférieurs à la moyenne des nouveau-nés normaux.

En conclusion, d'après cette série (un peu trop courte pour conclure) les taux de prothrombine des débiles et prématurés nous paraissent analogues à ceux des nouveau-nés normaux et lorsqu'ils en diffèrent ils nous paraissent plus élevés. Nous ne retrouvons donc pas les chiffres de WADDELL et GUERRY si séduisants pour expliquer la plus grande fréquence des syndromes hémorragiques chez les prématurés et les débiles.

Le second tableau concernant des enfants âgés de plus de 10 jours nous montre que sur 12 enfants, 10 ont des taux normaux de 100 % ou plus.

Enfants âgés de plus de 10 jours

Noms	Poids naissance	Age	Taux de prothr.
Didier	2.900	12 jours	100 %
Ligneul	2.450	12 jours	100 %
Manfroy	2.730	13 jours	100 %
Duclos	2.600	13 jours	100 %
Paule	1.800	13 jours	
	(courbe de poids stationnaire)		
Garcia	2.750	16 jours	100 %
Roger	3.000	27 jours	76 %
Moulard	2.800	50 jours	100 %
Legott	2.400	55 jours	100 %
Caselis	1.800	40 jours	100 %
Liard Monique	2.100	26 jours	+ 100 %
Liard Roger	2.050	26 jours	+ 100 %

Seuls 2 enfants ont des hypoprothrombinémies à la limite de la normale : 75 %, l'un d'eux présente une courbe de poids stationnaire.

Chez tous ces enfants de petits poids qui ont présenté des croissances satisfaisantes, on ne peut trouver aucun parallélisme entre le poids de naissance et le taux de prothrombine. Mais lorsque la croissance est déficiente, ce qui est souvent le cas dans les débilités accentuées, le retour de la prothrombine à la normale est perturbé, il ne s'agit plus à vrai dire du nouveau-né sain, mais du nouveau-né pathologique que nous étudierons tout à l'heure.

Mécanisme de l'hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né

a) *Le taux de prothrombine est abaissé à la naissance :*

Dès le départ, le taux de prothrombine du nouveau-né qui correspond à celui du cordon est inférieur au taux de l'adulte normal. Il est, nous l'avons vu, de 60 à 70 %.

Pas plus que chez l'adulte, l'organisme ne possède de réserve de prothrombine et si la production fait défaut le taux de prothrombine baisse.

b) *Chez le nouveau-né, la synthèse de la prothrombine n'existe pas dans les premiers jours de la vie pour les raisons suivantes :*

La vitamine K nécessaire à cette synthèse fait défaut. Défaut d'apport, puisque le nouveau-né est à la diète les 24 premières heures de la vie.

Apport très restreint et très insuffisant dans les jours suivants car le *colostrum* est à peu près totalement dépourvu de vitamine K et d'activité thromboplastique et, de plus, absorbé en quantités très minimes.

Si chez l'adulte l'avitaminose d'apport n'existe pas et reste sans traduction sur le taux de prothrombine, c'est qu'il existe une synthèse endogène de la vitamine K à partir des bactéries intestinales (des colibacilles surtout). Or, chez le nouveau-né, l'intestin est stérile, la flore intestinale ne se développe que progressivement à partir du second jour de la vie.

Ainsi, dans les trois premiers jours, aucune vitamine K n'est apportée ni produite pour compenser la chute de la prothrombine. Au contraire, à partir du troisième jour, l'enfant va progressivement redresser la situation, la vitamine K étant produite au niveau de l'intestin et apportée en plus grande quantité par le lait maternel qui, à partir du quatorzième jour, acquiert des vertus hémostatiques remarquables et est particulièrement riche en thromboplastine.

Ainsi est expliqué de façon satisfaisante l'aspect de la courbe du taux de prothrombine.

c) L'absorption intestinale de la vitamine K et l'assimilation hépatique ne sont pas en cause chez le nouveau-né normal, la meilleure preuve en est que si on donne au nouveau-né de la vitamine K per os ou I. M. à doses suffisantes, on évite la chute physiologique de la prothrombine et on relève rapidement le taux de celle-ci.

Il n'en est pas de même chez le nouveau-né pathologique et nous verrons que des troubles digestifs précoces (syndrome de dénutrition primitive) ou des troubles hépatiques (hépatite syphilitique ou infectieuse) ajoutent leurs causes propres d'avitaminose K en entravant soit l'absorption de la vitamine K, soit la synthèse hépatique de la prothrombine.

De ces notions intéressant le métabolisme normal de la prothrombine chez le nouveau-né, on peut déduire quelques conclusions pratiques :

Certains auteurs, tel LEEF SALOMONSEN (195), préconisent une *alimentation plus précoce* du nouveau-né. Cet auteur conseille de donner dans les premières 24 heures 6 fois 10 grammes de lait de vache dilué de moitié avec de l'eau sucrée. Selon lui, le lait de vache dilué de moitié avec de l'eau sucrée, a une teneur en vitamine K d'autant plus appréciable qu'il contient plus de microbes. Le lait du commerce est habituellement fort riche en vitamine K qui, contrairement aux germes, n'est pas détruite par l'ébullition.

L'auteur n'a plus constaté aucune hémorragie du nouveau-né depuis qu'il fournissait durant 2 jours du lait de vache en plus du lait maternel aux nouveau-nés.

Pour des raisons analogues, JAHIER (168) recommande de ne pas suspendre l'allaitement au cours des hémorragies gastro-intestinales du nouveau-né et conseille d'utiliser le lait d'une nourrice ayant eu

un enfant depuis plus de 15 jours, car ce lait est plus riche en thromboplastine.

Le lait de vache, dans l'ensemble, remonte plus vite le taux de prothrombine, car la flore intestinale du nouveau-né nourri au lait de vache se rapproche davantage de celle de l'adulte et est riche en colibacilles (à qui appartient spécialement la synthèse de la vitamine K).

Il nous semble, quant à nous, que ces considérations, qui prendraient toute leur valeur si la vitamine K n'était pas isolée, perdent tout intérêt puisqu'il est facile de se procurer des produits synthétiques extrêmement actifs per os. Il nous semble plus nuisible qu'utile de donner dès le premier jour à un nouveau-né un lait de vache riche en germes, même stérilisé. On obtiendra beaucoup plus sûrement et sans danger une élévation de la prothrombine en donnant systématiquement dès la naissance de la vitamine K au nouveau-né.

MALADIE HÉMORRAGIQUE DU NOUVEAU-NÉ

Historique

La loi de Moïse indiquait que la circoncision devait être faite après le huitième jour, et aujourd'hui encore, disent QUICK et GROSSMAN (282), les opérations chez le nouveau-né se font soit à la naissance, soit après la première semaine, dans la crainte d'hémorragies.

Les hémorragies, lorsqu'elles existent, sont désignées sous le nom de « maladie hémorragique du nouveau-né ». Le premier qui reconnut l'existence de cette maladie hémorragique fut MAURICEAU, en 1682 (« Observations sur la grossesse et l'accouchement des femmes et leurs maladies et celle des enfants nouveau-nés »).

Des hémorragies ombilicales furent signalées en 1755 par WATS et en 1801 par CHEYNE. CAPURON signale la maladie dans son traité des maladies des enfants en 1820. BOWDITCH reconnaît que le saignement ombilical peut constituer la seule manifestation de la diathèse hémorragique (1850).

En 1894, TOWNSEND (327) décrit la maladie hémorragique du nouveau-né, qu'il distingue formellement de l'hémophilie, mais qu'il suppose d'origine infectieuse.

La cause de ce syndrome a donné lieu aux hypothèses les plus variées, et de multiples étiologies furent invoquées par les différents auteurs : hérédité, troubles hépatiques, hémophilie, infection, hérédosyphilis, ulcère gastrique ou duodénal, déficience en fibrinogène.

La plus importante des hypothèses étiologiques apparaît, rétrospectivement, être celle de WHIPPLE qui, en 1913, rapporte un cas fatal de maladie hémorragique avec absence complète de prothrombine. Malheureusement, cette recherche avait été pratiquée *post mortem*, et le mécanisme de la coagulation restait encore si compliqué et obscur que cette notion ne fut pas reconnue à sa juste valeur.

SCHWARZ et OSTERBERG, en 1910, avaient établi avec netteté que la maladie hémorragique s'accompagnait d'un retard de la coagulation du sang. Ils notent que ce retard apparaît après la naissance et s'accroît vers le deuxième ou troisième jour, sans qu'aucune infection ou traumatisme ne puisse être invoqués. Ils considèrent ce syndrome comme une pseudo-hémophilie.

RODDA (289), en 1920, confirme et précise ces troubles de la coagulation : le temps de coagulation des nouveau-nés est allongé avec un maximum vers le cinquième³ jour, puis revient à la normale avant le dixième jour.

LUCAS et ses collaborateurs confirment cette donnée (*Amer. Journ. Dis. Child.*, 22, 525, 1921).

C'est la nouvelle technique de dosage de la prothrombine apportée par QUICK en 1935 qui va donner une nouvelle impulsion aux recherches.

BRINKHOUS, SMITH et WARNER montrent qu'il existe un déficit en prothrombine chez le nouveau-né.

Dès ce moment, des travaux concordants vont s'accumuler concernant l'hypoprothrombinémie et la maladie hémorragique du nouveau-né, parmi lesquels nous citerons ceux de WADDELL et DUPONT GUERRY (354), de NYGAARD (241), de ROBERTS (284), de DAM, TAGE HANSEN et PLUM (89), de QUICK et GROSSMANN (282), de KOLLER et FIECHTER (181).

PLUM, en décembre 1940, publie un travail d'ensemble sur le manque de vitamine K chez l'enfant (267).

HOET et VAN YVE (147), IMRE MAGYAR (167) font des revues générales de la question.

Nous n'avons fait que citer quelques-uns des travaux concernant le syndrome hémorragique des nouveau-nés, en réalité ils sont beaucoup plus nombreux et s'accordent pour établir un lien de cause à effet entre les hémorragies et l'hypoprothrombinémie du nouveau-né : d'où des déductions thérapeutiques capitales concernant l'action préventive et curative de la vitamine K.

La maladie hémorragique du nouveau-né

La maladie hémorragique du nouveau-né se présente sous deux formes : une forme apparente avec hémorragies manifestes, extériorisées, et une forme inapparente où l'hémorragie est interne et risque d'être méconnue..

Nous citerons, selon JAHIER (168), les statistiques donnant le pourcentage des principales formes d'hémorragies :

- Les hémorragies intracrâniennes, qui sont les plus fréquentes, apparaissent chez 1 % des nouveau-nés;
- Les hémorragies digestives se voient chez 1 nouveau-né sur 500.
- Enfin les hémorragies ombilicales chez environ 1 nouveau-né pour 1.000.

Nous allons étudier les diverses hémorragies par ordre de fréquence, mais en traitant à part les hémorragies intracrâniennes, qui posent des problèmes pathogéniques et thérapeutiques particuliers.

Les hémorragies digestives.

Le sang est rejeté par les selles ou sous forme de vomissements, selon qu'il s'agit de moelena ou d'hématémèse.

L'hématémèse est constituée soit par un sang rouge, soit par du sang altéré, noirâtre, marc de café. Toute hématémèse est suivie de moelena plus ou moins discret.

Le moelena est découvert facilement après le troisième jour, où

les selles apparaissent mêlées de sang rouge foncé ou noirâtre. Au contraire, il est beaucoup plus difficile de reconnaître un moelena parmi des selles méconiales, par suite de la couleur foncée du méconium, à moins d'émission de sang rouge en grande abondance. Dans le doute, les réactions de MEYER et WEBER affirmeront l'existence de sang.

Une autre difficulté diagnostique vient des fausses hémorragies digestives provenant de sang dégluti à partir de gerçures du mamelon.

Aussi, avant de considérer une hématomèse ou un moelena comme pathologique, faut-il examiner avec soin les seins de la mère et tirer artificiellement le lait : en cas de crevasses ou gerçures, du sang se trouve aspiré, mêlé au lait.

Restent deux diagnostics qui se posent de façon bien plus exceptionnelle :

- celui de *moelena spuria*, d'origine intra-utérine, où le sang est évacué dans les 24 ou 48 premières heures,
- et celui beaucoup plus intéressant de *moelena vrai à début utérin*.

LACOMME et MORIN (204) viennent d'en donner une intéressante étude d'après 3 cas personnels.

Il s'agit d'une affection exceptionnelle, puisqu'on ne trouve que 9 observations publiées; en fait cette affection doit être le plus souvent méconnue.

Les signes du moelena à début utérin sont les suivants : lors de la rupture de la poche des eaux, écoulement d'un liquide teinté de noir, faisant croire le plus souvent à un fœtus macéré, ou bien teinté de rouge ayant pu tromper avec un placenta prævia (mais l'hémorragie du placenta prævia cesse avec la rupture des membranes), puis on note chez le nouveau-né un moelena parfois rouge mélangé au méconium, ou de sang foncé qui risque de passer inaperçu s'il ne persistait souvent après l'émission du méconium.

L'hémorragie semble débiter bien souvent avant le travail, parfois l'enfant saigne au moment du travail. Quelques autres continuent à saigner après la naissance, mais la coloration des selles disparaît presque constamment au bout de 5-6 jours après la naissance.

Le plus souvent, l'enfant à la naissance semble n'avoir pas souffert de la perte de sang intra-utérine. Il ne présente en particulier aucun signe d'anémie (sans doute la circulation placentaire permet-elle de réparer facilement la perte sanguine).

Les formes mortelles, s'il en existe, sont probablement confondues avec une macération que semble indiquer un liquide amniotique coloré.

Si nous avons décrit ce moelena intra-utérin, c'est parce qu'il est peu connu et que son étiologie, qui restait imprécise, pourrait être en rapport, ainsi que l'ont suggéré LACOMME et MORIN, avec une avitaminose K, fœtale — puisque l'on connaît l'hypoprothrombinémie habituelle et parfois accusée du sang du cordon.

Si cette hypothèse se justifie, la conduite à tenir devant l'écoule-

ment de liquide amniotique teinté de sang consiste à éviter toute manœuvre obstétricale et à injecter à la parturiente de la vitamine K sous forme hydrosoluble, qui traverse le filtre placentaire.

Les *hémorragies digestives* du nouveau-né représentent souvent la seule manifestation de la diathèse hémorragique.

Sur 177 cas de moelena observés par KEPILA et LEPPÖ (183), 10 seulement présentèrent d'autres manifestations hémorragiques. SALOMONSEN, sur 18 cas de moelena, ne trouve des hémorragies associées que dans 2 cas.

Dans les 50 cas observés par GROB, le moelena fut l'unique symptôme de la maladie hémorragique.

Si ces chiffres semblent indiscutables pour les hémorragies manifestes, il semble cependant que des hémorragies occultes inapparentes soient associées dans une proportion de cas beaucoup plus importante. En particulier, des hémorragies méningées frustes passeront inaperçues en l'absence d'une ponction lombaire systématique.

Néanmoins, la fréquence du moelena, manifestation unique, devait conduire à rechercher une lésion locale à l'origine de l'hémorragie. Ce furent les descriptions de lésions gastro-intestinales sous forme d'érosions en coup d'ongle, exulcérations beaucoup plus rarement d'ulcère rond unique (CRUVEILHIER).

Mais l'absence de toute lésion locale, ou l'existence de suffusions hémorragiques diffuses, s'avéra également fréquente, semblant relever d'un processus général.

Les troubles de la crase sanguine longtemps discutés se sont éclairés lors de la découverte de l'hypoprothrombinémie des nouveau-nés.

Presque toutes les observations de moelena décrites depuis 1939 coïncidaient avec un chiffre très bas de prothrombine et l'hémorragie digestive était arrêtée par le traitement vitaminique.

À côté de ces hémorragies digestives évidentes existent des *moelenas microscopiques*. Leur existence est difficile à établir car il faut éliminer le sang d'origine étrangère (crevasses du sein, érythème fessier). Néanmoins, GASSER trouve 56 % de moelenas occultes chez des nouveau-nés sains, ce taux tombe à 13 % chez les nouveau-nés ayant reçu un traitement préventif par la vitamine K.

Les hémorragies ombilicales.

L'hémorragie se produit à l'implantation du cordon, loin de la ligature qui n'est pas en cause. Il s'agit d'un suintement continu, résistant à toutes les tentatives de ligature et d'hémostase chirurgicale, car il s'agit d'un saignement en nappe d'origine capillaire.

Là encore, l'abaissement du taux de prothrombine apparaît responsable de ces hémorragies et la vitamine K les arrête rapidement.

Les hémorragies cutanées et sous-cutanées.

Si le purpura sous forme de pétéchies n'est pas une manifestation habituelle de l'hypoprothrombinémie, au contraire, l'existence d'ecchymoses et surtout d'hématomes, d'hémorragies cutanées abondantes et durables à la faveur de la moindre érosion cutanée, sont le fait de syndrome hémorragique avec hypoprothrombinémie. Les

hémorragies sont le plus souvent multiples, mais cèdent à la thérapeutique par la vitamine K.

Les *hémorragies buccales*, les *épistaxis* sont également rarement isolées et font partie du syndrome hémorragique.

Le céphalématome.

Le céphalématome est constitué par un épanchement sous le périoste crânien, qu'on observe chez 0,3 à 0,6 % des nouveau-nés.

Habituellement unique, le plus souvent de siège pariétal, il ne déborde pas les contours de l'os, respectant les sutures, ce qui l'oppose à la simple bosse séro-sanguine. Le volume du sang épanché dépasse rarement 50 grammes, mais peut atteindre 100 grammes et plus.

Comme la plupart des accidents hémorragiques, il survient habituellement vers le deuxième, troisième jour après un intervalle libre, augmente jusque vers le septième, huitième jour (à ce moment le taux de prothrombine se rapproche de la normale). Il faudra plusieurs semaines pour que l'épanchement se résorbe.

KOLLER et FIECHTER constatent qu'un céphalématome traité par la vitamine K régresse dès le troisième ou quatrième jour au lieu du septième jour, date habituelle de régression.

Les hémorragies urinaires et génitales.

Les hémorragies génitales s'observent chez 2,5 % des fillettes (ZACCHARIAS). Il s'agit d'écoulements sanguins d'origine utérine qui apparaissent vers le sixième jour après la naissance. En 1904, HALBAN attribua ces hémorragies à une origine hormonale.

Peut-être l'hypoprothrombinémie joue-t-elle un rôle favorisant ou accessoire, surtout dans les cas où s'associent d'autres hémorragies.

FANCONI relate une observation d'hématurie chez le nouveau-né avec un temps de coagulation de 86 minutes, où le trouble de la crase sanguine, c'est-à-dire l'insuffisance de prothrombine, semble être en cause.

Les hémorragies rétinienne.

Elles ont été étudiées à Lyon par PÉHU et BONNAMOUR, qui ont constaté 13,6 % d'hémorragies rétinienne sur un total de 600 nouveau-nés.

Il est difficile de rapporter ces hémorragies bénignes qui guérissent sans séquelles, à un trouble de la coagulation, puisque aucun des nouveau-nés examinés par PÉHU n'a présenté d'autres manifestations hémorragiques.

Cependant la coexistence d'une hypoprothrombinémie, l'existence d'une observation chez un nouveau-né extrait par césarienne, où le traumatisme obstétrical normal ne peut être invoqué, ne permet pas de distraire ces hémorragies rétinienne du syndrome hémorragique du nouveau-né relevant de l'avitaminose K.

On sait d'ailleurs que chez l'adulte un certain nombre d'hémorragies rétinienne ont été rapportées à un déficit de prothrombine par BURCH et MEADE (56).

Ces hémorragies rétiniennees peuvent déjà être considérées comme des hémorragies nerveuses. Elles se rapprochent donc de ces hémorragies si importantes que nous voulons considérer à part, à cause de leur fréquence, de leur gravité et de la complexité de leur pathogénie : les hémorragies intracrâniennes.

Les hémorragies intracrâniennes.

Nous ne pouvons développer ici le problème des hémorragies intracrâniennes, et nous renvoyons en particulier à la thèse de WAITZ (1932) qui a traité si complètement l'aspect clinique et anatomopathologique des hémorragies méningées du nouveau-né.

Nous nous bornerons à rappeler les points suivants :

Les hémorragies méningées sont fréquentes et graves; GRULER et BONAR leur attribuent 25 à 40 % des morts des nouveau-nés, et d'une façon générale comptent 1 hémorragie méningée sur 150 accouchements.

Parmi les *causes favorisantes*, on peut faire les constatations objectives suivantes :

Il faut faire intervenir le *poids de l'enfant*; d'après SCHLOSSMANN, ce sont les enfants de petit poids (moins de 2.000 grammes) et les gros enfants (plus de 4.000 grammes) qui présentent avec une plus grande fréquence des hémorragies méningées. Les prématurés sont particulièrement exposés.

Sur 100 hémorragies méningées, COUVELAIRE donne la statistique suivante :

Plus de 3.000 grammes.....	12
De 2.500 à 3.000 grammes.....	24
Moins de 2.500 grammes.....	64

Toutes les *causes de dystocies* vont accroître la fréquence des hémorragies méningées. La longueur du travail, un rétrécissement pelvien, une rigidité des parties molles, toutes les interventions obstétricales, en particulier les forceps dans l'excavation ou au détroit supérieur, les accouchements par le siège, telles sont les principales causes obstétricales favorisant les hémorragies méningées.

Mais leur étiologie ne pouvait se résumer à ces notions puisqu'on sait la possibilité d'hémorragies méningées chez des enfants de poids moyen nés à terme, et sans le moindre traumatisme obstétrical (enfants extraits par césarienne).

L'hérédosyphilis, les infections furent alors invoquées (LANTUÉ-JOUL, BABONNEIX) ou niées (WAITZ) jusqu'au jour où la connaissance de l'hypoprothrombinémie du nouveau-né est venue expliquer certains faits paradoxaux : hémorragies dans des accouchements eutociques, absence d'hémorragies dans certains accouchements dystociques, prédisposition des prématurés aux hémorragies malgré des accouchements habituellement faciles.

Il n'en reste pas moins que les facteurs obstétricaux conservent un rôle important.

Lésions anatomiques (WAITZ) : à l'hémorragie sous dure-mérienne peuvent s'associer congestion et œdèmes des méninges; les hémorra-

gies sont d'ordinaire diffuses; la tente du cervelet et la faux du cerveau ne constituent pas une barrière suffisante pour les délimiter.

Les lésions parenchymateuses du cerveau sont rares. En revanche, fréquentes sont les lésions viscérales associées : suffusions hémorragiques des poumons, du cœur, du foie, des reins, des surrénales. L'hémorragie méningée n'est alors qu'un élément dans la maladie hémorragique du nouveau-né.

Nous n'insisterons pas sur l'*aspect clinique* connu de tous. L'enfant naît en état de mort apparente, pâle ou cyanosé, ou bien seulement « étonné ».

Si l'enfant survit, on note des troubles respiratoires, une hypotonie habituelle, une fontanelle flasque; il est souvent hypothermique et succombe en général 5 à 12 heures après la naissance (85 % des enfants qui ne sont pas morts-nés meurent dans les trois premiers jours).

Lorsque l'enfant survit aux premières heures, de nouveaux accidents apparaissent, souvent après intervalle libre, ce sont :

- des convulsions (dans la moitié des cas, selon FLEMING et MORTON), d'autant plus graves qu'elles sont précoces;
- des contractures, des crises de cyanose — une instabilité thermique, des troubles du système respiratoire.

Enfin la difficulté de l'alimentation va de pair avec une mauvaise courbe de poids, descendante ou en plateau.

Devant de tels signes, il est aisé de penser à une hémorragie méningée, surtout si l'accouchement était dystocique, mais il est beaucoup plus difficile d'en faire la preuve, les renseignements fournis par la ponction lombaire n'étant pas toujours faciles à interpréter.

Inversement, il est des formes très frustes, découvertes de ponction lombaire systématique et dont la fréquence n'est pas négligeable.

La ponction lombaire sera toujours pratiquée avec une aiguille de moyen calibre à biseau court.

Pour WARTZ, on ne pourrait recueillir chez le nouveau-né normal du L. C. R. avant la troisième semaine, car il existerait en quantité infime et « chaque fois que l'on obtient un écoulement de liquide, il s'agirait d'un liquide pathologique en rapport, dans l'immense majorité des cas, avec des lésions méningées d'origine obstétricale ».

Cette opinion peut sembler un peu catégorique et elle est contredite par le travail plus récent de TASOVATZ, de Strasbourg, qui trouve du liquide à la ponction lombaire chez 95 % des nouveau-nés sains.

D'après TASOVATZ, les caractères du L. C. R. normal du nouveau-né sont les suivants : limpide, incolore pendant les 12 premières heures, puis légèrement xanthochromique en cas d'ictère physiologique, contenant une petite quantité de globules rouges (30 à 60 par mm³), quelques rares éléments blancs représentés par des macrophages dans la proportion de 60 à 80 %; le taux de l'albumine est de 0,40 à 0,56 ‰.

Mais deux difficultés viennent compliquer le diagnostic :

- 1° La fréquence de liquide teinté accidentellement,
- 2° La possibilité d'hémorragie méningée authentique sans modification du L.C.R. à la P.L. :

1° La fréquence d'hémorragies traumatiques en rapport avec la P.L. est grande, elle est liée au développement des plexus veineux périrachidiens, surtout antérieurs. Les caractères différentiels sont les suivants : lorsqu'un liquide sanglant n'est pas influencé par les cris de l'enfant et coagule, il provient de la blessure d'un sinus. Lorsqu'il s'éclaircit et que le troisième tube est limpide, l'origine du sang est accidentelle.

Les caractères d'un liquide pathologique authentique sont les suivants, selon WAITZ et TASSOVATZ :

Il contient un grand nombre d'hématies : 20 à 100.000 par mm^3 ; xanthochromiques après centrifugation. Les éléments blancs sont, au début, proportionnels aux rouges (formule de sang dilué), puis apparaissent des macrophages. Le liquide revient à la normale au bout d'une quinzaine de jours.

Le taux de l'albumine, très augmenté au début (0,70 à 0,80), tend en général à diminuer à partir du quatrième ou cinquième jour.

L'hémorragie s'accompagne toujours d'une réaction méningée, méningite aseptique qui atteint son maximum du troisième au cinquième jour et se manifeste surtout par la présence de cellules endothéliales.

2° Une hémorragie méningée peut ne s'accompagner d'aucune modification du L. C. R. Ce sont les constatations autopsiques qui ont fait connaître de tels faits, elles ont été publiées en particulier par DEBRÉ et ses élèves. On peut les concevoir de deux façons : ou bien il y a blocage au niveau des espaces sous-arachnoïdiens, dans la région crânienne ou au niveau du trou occipital (ce blocage pouvant être à l'origine de troubles de la circulation du L.C.R. et cause d'hydrocéphalie. Nous avons pu, dans le Service du docteur Lelong, être témoin d'un cas semblable où une hémorragie sous-arachnoïdienne évidente tapissant l'encéphale et le cervelet, ne s'était accompagnée, à la ponction lombaire, d'aucun liquide sanglant). Ou bien on ne trouve pas d'hémorragie dans les espaces sous-arachnoïdiens parce que l'hémorragie est sous-piale et ne communique pas avec le canal rachidien (DEBRÉ).

Retenons de ce qui précède qu'il existe deux variétés d'hémorragies méningées considérées au point de vue étiologique : a) celles où l'on ne retrouve pas de traumatisme obstétrical, mis à part le traumatisme physiologique de l'accouchement, où le déficit en prothrombine semble jouer un rôle essentiel; b) les hémorragies méningées avec gros traumatisme obstétrical où le rôle de l'hypoprothrombinémie n'est plus prépondérant et qui justifient une prophylaxie obstétricale associée au traitement préventif par la vitamine K.

Observations personnelles de maladie hémorragique du nouveau-né

Nous avons eu l'occasion d'examiner 9 nouveau-nés présentant des manifestations hémorragiques :

2 hématomèses, 1 moelena, 1 céphalhématome, 5 hémorragies méningées.

Nous n'insisterons pas sur le cas de céphalhématome : il concernait un débile de 2.600 grammes, Ducl. Michel, où le dosage de prothrombine a été pratiqué tardivement, au 13^e jour. Prothrombine : 100 %.

On ne peut déduire de ce cas que les deux notions suivantes : a) l'existence d'un céphalhématome n'a pas empêché le taux de prothrombine de revenir à la normale dans les délais habituels (ceci peut paraître évident, mais ne se retrouve pas dans toutes les manifestations hémorragiques, en particulier dans les hémorragies méningées).

b) La remontée spontanée de la prothrombinémie n'a pas hâté la résorption de l'hématome encore nettement perceptible au 13^e jour. D'ailleurs, on conçoit mal, malgré les observations de KOLLER et FIECHTER de céphalhématome traité par la vitamine K, qu'un taux normal de prothrombine puisse accélérer la résorption d'un hématome. Le traitement très précoce peut empêcher l'extension d'un hématome se constituant, celui-ci une fois développé, la vitamine K ne peut en accélérer la résorption.

Hématémèses.

Le premier cas observé est celui d'un enfant, Sant. Liestr. qui à 5 jours vomit du sang rouge foncé. Le taux de prothrombine est de 12,5 % (alors que la moyenne à cet âge est de 41 %).

On injecte 5 mmg de K. Thrombyl intramusculaire. Le lendemain, le taux de prothrombine est de 80 % et l'enfant ne présente plus aucune manifestation hémorragique.

Deuxième cas : Herp., enfant de 3.200 grammes qui, quelques heures après la naissance, présente un suintement de l'ombilic nécessitant la pose d'une pince à forcipresse. Le 7^e jour de la vie, on note une hématomèse de sang rouge. Le dosage de prothrombine fait au 8^e jour donne un taux de 50 % (moyenne à cet âge, 70 %).

Dans ce cas, la date tardive de l'hématémèse, le retard apporté au dosage de la prothrombine, ne permettent pas de rapporter avec certitude l'hémorragie au déficit de prothrombine, et nous ne citons ce cas que comme exemple des difficultés d'interprétation parfois rencontrées.

Moelena.

Au contraire, ce cas de moelena peut être rapporté sans aucune discussion possible à un déficit grave en prothrombine.

Il s'agit de l'enfant Couj., né à terme le 25 février 1944, avec un poids de 3.300 gr. Il est accouché par forceps après cinq heures de travail, à cause d'une modification des bruits du cœur.

Le moelena débute à la fin du 3^e jour, le 28 février. C'est une hémorragie abondante de sang rouge foncé tachant de multiples couches. Il n'existe pas d'hémorragies associées, en particulier pas de signes d'hémorragie méningée, bien que l'enfant ait été extrait par forceps; l'examen viscéral est négatif, le B.W. est négatif chez la mère. La température est normale, l'enfant est subictérique; le chiffre des hématies est de 4.870.000.

Un dosage de prothrombine pratiqué au 4^e jour montre l'absence presque totale de prothrombine, le temps de prothrombine dépasse en effet 7 minutes (430 secondes) (moins de 1 % de prothrombine) alors que le temps de prothrombine de la mère est de 24 secondes (100 %).

On injecte immédiatement 10 milligrammes de K. Thrombyl huileux, intramusculaire.

Un nouveau dosage, pratiqué 4 heures après le premier, donne un temps de prothrombine de 45 secondes, ce qui correspond à un taux de 30 %.

Un troisième dosage, pratiqué 18 heures après, montre que l'enfant comme la mère ont un sang qui coagule en 24 secondes en présence de thromboplastine (taux de 100 %).

Dès lors, l'enfant ne saignera plus.

Ici personne ne songera à discuter la corrélation entre l'hémorragie et l'hypothrombinémie et l'action de la vitamine K apparaît particulièrement rapide et complète.

Hémorragies méningées.

Nous allons résumer successivement les cinq cas d'hémorragies méningées dont nous avons suivi les taux de prothrombine.

Cas n° 1. — Brot. Roger, né le 1^{er} janvier 1944 avec un poids de 4.200 grammes. La courbe de poids depuis le premier jour descend sans aucune reprise, l'enfant est anorexique et présente de la diarrhée.

Le 12 janvier 1944, il est hospitalisé aux Enfants-Malades. L'existence d'une arythmie respiratoire, d'une cyanose intermittente, d'une hypotonie marquée fait pratiquer une P.L. qui ramène un liquide en jet nettement xanthochromique.

Le taux de prothrombine au 12^e jour est de 21 %. L'enfant meurt le lendemain malgré une injection de vitamine K. L'autopsie vérifie le diagnostic d'hémorragie méningée diffuse.

Cas n° 2. — Char. Marie, née le 23 janvier 1944 avec un poids de 3.250 grammes. C'est un premier enfant, l'accouchement est naturel, à terme, après un travail de 13 heures. Mais l'enfant doit être ranimé.

A l'examen, 24 heures après, le teint est gris, les yeux fixes, révoltés, la fontanelle déprimée, l'enfant présente des périodes d'apnée complète. Le taux de prothrombine est de 14 % (68 secondes), tandis que le taux de la mère est de 100 % (24 secondes). L'enfant présente une apnée si prolongée que la mort semble inévitable et aucune injection de K. Thrombyl n'est pratiquée.

L'enfant cependant survit et le lendemain, 25 janvier, on pratique une ponction lombaire : liquide sous pression teinté, contenant 300 éléments par millimètre cube dont 35 % d'hématies et des leucocytes avec prédominance des polys. Albumine 0,72. Le temps de prothrombine s'est encore allongé depuis la veille, passant de 68" à 137", qui correspond à un taux de 3 %.

On injecte 5 milligrammes de K. Thrombyl huileux intramusculaire.

Le 26, le temps de prothrombine est revenu à 47 secondes (taux de 29 %).

Malgré une nouvelle injection de 10 milligrammes de K. Thrombyl, l'enfant meurt le 27 janvier 1944. A l'autopsie, on a l'aspect typique d'une hémorragie méningée diffuse, le cerveau présente des suffusions hémorragiques ponctiformes.

L'estomac contient du sang et présente des plaques ecchymotiques

pariétales. Le rein droit présente un infarctus récent. Les autres viscères semblent normaux.

Cas n° 3. — Orden., enfant né le 14 mars 1944 à terme, avec un poids de 3.200 grammes, extrait par forceps.

Après une bonne croissance initiale, des troubles pathologiques nécessitent l'hospitalisation au 12^e jour aux Enfants-Assistés. L'enfant refuse tous les biberons, présente des mouvements convulsifs répétés et une crise Bravais Jacksonienne localisée à droite. On note par ailleurs un élément de vaccine avec halo purpurique et un purpura ecchymotique des membres inférieurs. La fontanelle est un peu déprimée, foie et rate sont augmentés de volume. La ponction lombaire donne un liquide sanglant, ainsi qu'une ponction de la fontanelle.

Le taux de prothrombine, le 28 mars, à l'âge de 14 jours, est de 37 %.

Malgré deux ampoules de vitamine K, l'enfant meurt dans l'après-midi. L'autopsie confirme le diagnostic d'hémorragie méningée diffuse et ne montre aucune lésion manifeste des autres organes.

Cas n° 4. — Charb. Jean, né le 20 mars 1944, après un accouchement long et laborieux en asphyxie bleue, ayant nécessité une réanimation de dix minutes.

Au 4^e jour, son poids est de 2.750 grammes, il présente des crises d'érythrocyanose avec apnée, un sclérème des membres inférieurs et du pubis.

Le 25 mars, on note des vomissements rosés. La P.L. ramène un liquide clair avec 21,7 éléments et 0,60 d'albumine.

La courbe de poids est stationnaire, puis lentement ascendante, l'enfant prend 200 grammes en trois semaines, encore présente-t-il des œdèmes mous des membres inférieurs qui ont remplacé le sclérème. Le diamètre du crâne va dès lors augmenter lentement et une hydrocéphalie typique se constituer.

Voici les résultats des dosages de prothrombine pratiqués en série chez cet enfant avec mention des injections de vitamine K.

Age en jours	Dates	Taux de Prothrombine
6	26 mars	1 %
reçoit 2 ampoules K. Thrombyl hydrosoluble per os (dérivé ortho. 15 mg.)		
7	27 mars	20 %
8	28 —	15 %
1 ampoule per os + 1 ampoule S.C. de K. Thrombyl hydrosoluble (dérivé méta. et ortho.)		
9	29 mars	25 %
10	30 —	32 %
25	14 avril	52 %
38	27 —	42 %
39	28 —	45 %
40	29 —	50 %
42	2 mai	47 %
44	4 —	45 %
62	22 —	57 %
66	26 —	60 %
71	31 —	70 %

Cas n° 5. — Nicol. J.-Claude, né à terme le 15 avril 1944, extrait par forceps. Poids à la naissance, 3.200 grammes. L'enfant ne reprend son poids de naissance qu'au 14^e jour. Du 2 au 4 mai, chute brutale de poids de 400 grammes. A l'examen, on note un teint gris, des pauses respiratoires, une cyanose accentuée, la fontanelle est déprimée avec chevauchement des sutures.

Le reste de l'examen est négatif (ombilic cicatrisé, oreilles normales, numération et formule normale, hémoculture négative, pas de bacilles diphtériques dans le cavum).

P.L. le 5 mai : liquide clair abondant, 19,4 éléments dont de nombreuses hématies. Albumine : 0,45.

Nouvelle P.L. le 11 mai : 10,4 éléments (lymphocytes et quelques hématies).

L'anurie est complète depuis le 5 mai.

Le taux de prothrombine au 16^e jour est de 15 %.

Autopsie le 12 mai. Hémorragie méningée diffuse à la convexité et à la base, les ventricules ne contiennent pas de sang, de même que les espaces sous-arachnoïdiens médullaires qui ont été disséqués avec précautions.

Si l'on excepte les surrénales dont la médullaire est nettement hémorragique, on ne note aucune lésion macroscopique des autres organes.

De ces 5 observations, nous pouvons déduire les notions suivantes :

Le diagnostic même d'hémorragie méningée ne peut être mis en doute puisqu'il est confirmé par l'autopsie dans 4 cas, et par l'évolution (hydrocéphalie) dans le cinquième. La ponction lombaire a été en défaut dans un des cas où l'autopsie a montré une hémorragie méningée typique.

Si l'on étudie les *causes favorisantes* : on constate que le poids de l'enfant ne peut être incriminé que dans le cas n° 1, où il était fort ; il était normal dans les 4 autres cas.

Par contre, le traumatisme obstétrical semble jouer un rôle favorisant indiscutable, puisque sur ces 5 enfants :

2 ont subi une application de forceps,

2 autres ont eu un accouchement laborieux, sont nés en asphyxie bleue et ont dû être ranimés.

L'existence d'autres hémorragies associées est à noter dans 2 de nos 5 observations :

— hématémèse dans le cas n° 2,

— purpura non pas pétéchiol (ce qui ne se voit pas dans les hypoprothrombinémies), mais ecchymotique, dans le cas n° 3.

L'existence d'un syndrome hémorragique montre avec évidence que le traumatisme obstétrical n'est pas tout et qu'il ne fait qu'extérioriser ou localiser une tendance hémorragique latente.

C'est l'association d'un traumatisme qui sans doute déclenche l'hémorragie, et d'une hypoprothrombinémie qui l'entretient, qui explique que ces deux facteurs s'associent de façon variable selon les cas, puisque les enfants ayant présenté un traumatisme obstétrical ne l'ont pas tous des hémorragies, et que certains nouveau-nés pré-

sentent un taux très abaissé de prothrombine, sans hémorragies méningées. Sans doute d'autres facteurs accessoires s'ajoutent à ces deux facteurs essentiels et compliquent le mécanisme.

Quelle que soit la cause déclenchant l'hémorragie méningée, retenons que *l'hypoprothrombinémie, par sa netteté, par sa constance, vient apporter l'explication de la tendance hémorragique* (en cas d'hémorragie associée), et explique que l'hémorragie au niveau des méninges n'ait aucune tendance à l'arrêt spontané.

Nos 5 cas d'hémorragies méningées présentent tous un chiffre très abaissé de prothrombine.

Cas 1	—	21 %		au 11 ^e jour.
Cas 2	—	14 % et 3 %		aux 1 ^{er} et 2 ^e jours de la vie.
Cas 3	—	37 %		au 14 ^e jour.
Cas 4	—	1 % et 25 %		aux 6 ^e et 25 ^e jours.
Cas 5	—	15 %		au 16 ^e jour.

Cette hypoprothrombinémie prend toute sa signification pathogénique si l'on considère que 4 sur 5 de ces enfants ont dépassé la première semaine de la vie et devraient avoir des taux de 100 %.

Il y a donc, non seulement une hypoprothrombinémie très accentuée, mais encore une persistance après les délais normaux d'un taux très bas de prothrombine, malgré le traitement par la vitamine K.

Il semble donc que si l'hypoprothrombinémie est à l'origine de l'hémorragie méningée, inversement l'hémorragie méningée par les troubles métaboliques et généraux qu'elle entraîne, retentit à son tour sur le taux de prothrombine. D'où un véritable cercle vicieux.

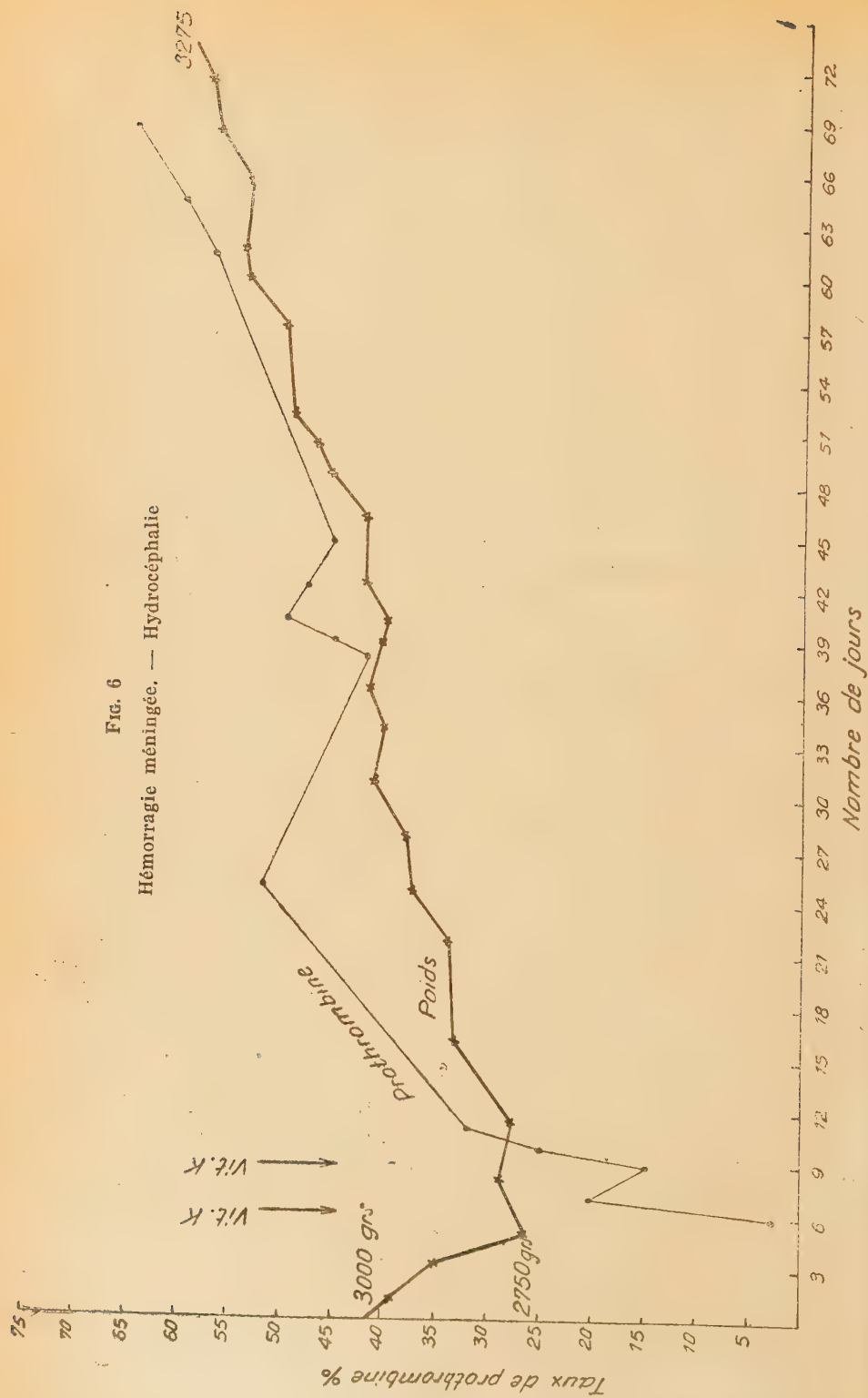
Comment une hémorragie constituée pourrait-elle retentir sur le taux de la prothrombine? Sans doute de façon semblable au rôle défavorable qu'elle joue sur la nutrition et par là sur la courbe de poids. Il y aurait trouble de l'assimilation intestinale et hépatique de la vitamine K, et en effet dans nos observations le parallélisme est étroit entre les courbes de poids et de prothrombine (cf. figure 7).

Une autre hypothèse n'est cependant pas exclue, celle d'une *régulation nerveuse centrale* de la prothrombine au même titre que la régulation des sucres ou des fonctions rénales. De même que l'azotémie, la glycosurie, l'albuminurie peuvent accompagner une hémorragie méningée, de même on noterait un trouble de la régulation de la prothrombine.

La lenteur de la remontée de la prothrombine dans le cas n° 4 (Charb... Jean), encore à 70 % au 71^e jour de la vie, nous paraît cependant assez inhabituelle. Dans la règle, si l'enfant survit, le taux de prothrombine semble rejoindre la normale en deux ou trois semaines au maximum, parfois quelques jours suffisent. A l'appui de cette assertion, nous citerons 2 dosages, obtenus dans 2 hydrocéphalies (suite d'hémorragies méningées).

Simon Verm . . . Taux de 100 % à l'âge de 2 mois.

Luc. Robert . . . Taux de 100 % à l'âge de 27 jours.



Nous avons encore été surpris chez deux de ces enfants par la croissance initiale relativement normale; en effet, dans les cas n^{os} 3 et 5, les troubles franchement pathologiques n'ont fait leur apparition qu'au douzième jour dans un cas, au quinzième jour dans l'autre.

Faut-il admettre que l'hémorragie est restée latente dans les premiers jours, ou bien que l'hémorragie ne date pas de la naissance mais est récente. Dans ces cas, la prothrombine elle-même est-elle restée anormalement basse, ou bien est-elle retombée après être revenue passagèrement à la normale?

Nous croyons que ces hémorragies et l'hypoprothrombinémie datent dans tous les cas de la naissance, d'autant plus qu'il y a eu traumatisme obstétrical favorisant.

Dans les cas que nous avons suivis depuis la naissance, le taux de prothrombine est toujours resté abaissé.

Traitement de la maladie hémorragique du nouveau-né par la vitamine K

Traitement curatif.

Si nous laissons de côté les hémorragies méningées, l'action de la vitamine K sur les hémorragies du nouveau-né est véritablement saisissante.

La vitamine K, en même temps qu'elle ramène le taux de prothrombine à la normale, *arrête rapidement et définitivement* hématomés, hémorragies ombilicales, moelena, etc...

Nous en avons donné un exemple particulièrement frappant, où une injection de 10 mg. de K. THROMBYL intramusculaire suffit à arrêter en quelques heures un moelena grave.

Sauf dans les cas d'anémie aiguë, la vitamine K est supérieure à la transfusion dont l'effet est plus fugace.

Nous renvoyons, pour les doses, les voies d'introduction, le choix du médicament, au chapitre : « Traitement par la vitamine K », situé à la fin de ce travail.

Si on ne peut faire de dosages de prothrombine en série pour vérifier l'action de la vitamine K, il peut être prudent de répéter les doses quelques jours.

Les hémorragies méningées.

Elles relèvent d'un même traitement, mais le pronostic, du fait de la localisation de l'hémorragie n'est plus aussi favorable.

Si la vitamine reste souvent capable de remonter le taux de prothrombine et d'arrêter l'hémorragie, elle ne peut en supprimer les effets et parmi ces effets nous avons vu que l'hémorragie méningée retentit à son tour sur le taux de prothrombine.

Ainsi 4 des 5 enfants que nous avons traités sont morts, il est vrai qu'ils furent tous traités tardivement.

Une statistique de PLUM (267) est particulièrement intéressante : sur 17 hémorragies méningées, 14 furent traitées par la vitamine K.

Dans 6 de ces cas, où le traitement fut entrepris dans les 6 heures

suivant le début, 5 enfants survécurent. Dans 8 cas, où le traitement n'est pratiqué qu'après la sixième heure, un seul survécut.

La nécessité d'un traitement précoce, pratiqué dans les maternités, est évidente. Mais un traitement même précoce ne met pas à l'abri des séquelles redoutables de l'hémorragie méningée, en particulier de l'hydrocéphalie.

Aussi, mieux qu'un traitement curatif, *le véritable traitement vitaminique des hémorragies méningées doit être préventif.*

Ce traitement préventif est pratiqué aujourd'hui systématiquement dans la plupart des maternités du monde (U.S.A., Allemagne, Angleterre...).

La France est ici retardataire, il n'est plus de temps à perdre pour faire bénéficier le nouveau-né de cette thérapeutique inoffensive, diminuer ainsi la morti-natalité et prévenir les innombrables hydrocéphalies et idioties qui encombrant nos hospices et asiles d'enfants.

Cependant, la vitamine K seule ne peut mettre à l'abri des traumatismes obstétricaux et les règles de la prophylaxie obstétricale demeurent toujours aussi valables.

Autres syndromes pathologiques du nouveau-né.

L'hypoprothrombinémie étant physiologique chez le nouveau-né, il faut se garder de rapporter à cet âge toute la pathologie du nouveau-né au déficit de prothrombine.

Aussi nous paraît-il un peu aventuré de rapporter, comme PAPP (266) les paralysies du plexus brachial à l'hypoprothrombinémie et de les traiter par la vitamine K.

Il est donc important de distinguer dans les premiers jours de la vie une hypoprothrombinémie physiologique d'une hypoprothrombinémie pathologique.

La comparaison avec la moyenne des sujets de même âge est un critère trompeur, car de grands écarts individuels sont fréquents chez le nouveau-né normal.

L'action de la vitamine K ne pourra affirmer la nature pathologique de l'hypoprothrombinémie que lorsque celle-ci ne peut être corrigée.

Parfois l'évolution aura une valeur diagnostique montrant la persistance d'un taux abaissé après les délais normaux.

Cette distinction est donc souvent délicate, aussi en pratique mieux vaut, sans doute, faire à un nouveau-né présentant des troubles pathologiques et une hypoprothrombinémie, de la vitamine K qui aura, pour le moins une action préventive.

Parmi les affections pathologiques du nouveau-né, il est un groupe d'affections où la prothrombine a été particulièrement étudiée :

C'est la triade :

- Ictère grave familial,
- Hydrops fœtal,
- Anémie grave du nouveau-né.

Ce serait pour certains auteurs trois aspects d'une même tare germinale de l'hémostase dont le stigmate essentiel mais inconstant est l'*érythroblastose*.

HAM, TAGE HANSEN et PLUM (89) étudient 5 cas d'enfants atteints d'ictère grave associé ou non aux 2 autres éléments de la triade. Ils trouvent des taux de prothrombine particulièrement abaissés et de plus des hémorragies dans 2 cas. La vitamine K rétablit rapidement le taux normal de prothrombine. Déjà, en 1875, WEST insistait sur la fréquence des omphalorragies et des hémorragies méningées dans l'ictère grave.

Nous n'avons observé qu'un seul cas d'ictère grave du nouveau-né dont voici l'observation :

Batz, Marie-Cl., deuxième enfant, est née à terme après une grossesse normale. Poids à la naissance, 3.340. Placenta 800 grammes. Le premier enfant fut épargné comme il est habituel, et il manque pour l'instant le caractère familial. Les autres signes furent tellement caractéristiques que, sans attendre cet élément, le diagnostic ne fait guère de doute :

En effet, l'ictère débute dès le premier jour, déjà très marqué au deuxième jour. Le foie est volumineux, atteignant l'ombilic, la rate très grosse, les urines sont riches en pigments.

Le courbe thermique est normale, l'ombilic non infecté, le B.W. négatif chez la mère et l'enfant.

Deux numérations, deux jours successifs, donnent, par mm³ : 2.210.000 hématies et 32.000 érythroblastes; puis, 1.660.000 hématies et 26.000 érythroblastes.

Ces érythroblastes très basophiles constituent les deux tiers des cellules nucléées (les leucocytes sont en effet au nombre de 16.000 et 18.000).

Les taux de prothrombine furent les suivants (voir figure 14) :

2° jour 15 % (1 amp. K. Thrombyl hydrosoluble 15 mg per os).
3° jour 37 % (20 gouttes K. Thrombyl huileux per os).
4° jour 52 % (1 amp. K. Thrombyl huileux 5 mg I.M.).
5° jour 100 %.

Ainsi, malgré l'anémie intense et les hématies immaturés, le taux de la prothrombine revient à la normale au 5° jour sans que l'on constate d'hémorragie. Mais l'enfant succombe aux progrès de l'anémie malgré les injections intramusculaires de sang.

L'hypoprothrombinémie ne nous apparaît donc que comme l'un des symptômes de l'affection, sans doute responsable des hémorragies lorsqu'elles existent.

Pourquoi est-elle plus accusée que chez le nouveau-né normal? (PLUM.) Sans doute parce que la nutrition est troublée et que l'assimilation défectueuse intéresse la vitamine K. L'anémie et l'aspect immature des hématies ne semble pas en cause puisque la prothrombine peut revenir à la normale tandis que les signes précédents s'aggravent. (On voit particulièrement bien le croisement des courbes de prothrombine et d'hématies dans notre cas.)

L'hépatomégalie traduit-elle une atteinte de la cellule hépatique responsable de l'hypoprothrombinémie? Non, ce gros foie traduit une activité hémolopoiétique et érythroblastique, et non pas une hépatite, ainsi qu'en témoignent les constatations histologiques, et dans notre observation la remontée rapide de la prothrombine à la normale sous l'influence de la vitamine K.

Ainsi, la *synthèse de la prothrombine n'est pas directement affectée par la tare embryonnaire*, et ce traitement par la vitamine K ne peut être que symptomatique, utile pour prévenir les hémorragies.

D'ailleurs, le traitement de choix de l'ictère grave du nouveau-né reste les transfusions répétées, quotidiennes ou bi-quotidiennes. Celles-ci, en même temps qu'elles luttent contre l'anémie, apportent de la prothrombine et peuvent dispenser d'un traitement par la vitamine K. Les injections intra-musculaires, beaucoup moins efficaces, doivent au contraire être accompagnées d'un traitement vitaminique.

Signalons enfin une observation de DIETEL (105), qui attribue à l'administration de vitamine K à la mère pendant la grossesse une action préventive.

Il s'agissait d'une femme ayant eu deux enfants morts quelques jours après la naissance, ictériques. A partir du septième mois d'une nouvelle grossesse, on lui fait prendre 10 milligrammes par jour de vitamine K en comprimés. Elle accouche à terme d'un enfant normal.

Il nous paraît dangereux de conclure, comme le fait DIETEL, sur une observation isolée et difficile de ramener le syndrome complexe qu'est l'ictère grave du nouveau-né à une déficience maternelle ou fœtale en prothrombine.

ÉTUDE DE LA PROTHROMBINE CHEZ LE NOURRISSON

1° Nourrisson sain.

Nous avons vu que la prothrombine atteignait le taux normal de 100 % dans le sang du nouveau-né à partir du huitième au dixième jour. Dès lors elle s'y maintiendra avec une fixité remarquable (QUICK et GROSSMAN). Nous avons personnellement maintes fois vérifié ce fait, un nourrisson présentant une croissance pondérale normale et un bon état général possède toujours un taux normal de prothrombine. Ce taux constitue une des constantes biologiques les plus fixes, chez le nourrisson comme chez l'enfant et l'adulte.

Peut-on trouver des exceptions à cette règle?

Y aurait-il en particulier des nourrissons qui ne retrouveraient un taux normal de prothrombine qu'au quinzième, vingtième, trentième jour de leur vie?

Nous n'en avons jamais observés. Ce que nous avons observé, ce sont trois nouveau-nés normaux qui, malgré des injections répétées de vitamine K, ne pouvaient remonter leur taux de prothrombine avant le dixième jour et chez qui le médicament n'avait accéléré en rien la remontée physiologique. Mais après le dixième jour, le taux était toujours revenu à la normale. A ce fait curieux et insolite nous n'avons pas trouvé d'explications.

Néanmoins, BANOS (69) trouve des résultats différents. Il examine 600 enfants, considérés comme normaux et conclut ainsi :

Dans 290 cas, le temps de prothrombine est inférieur à 25 secondes et non influencé par la vitamine K;

— 235 cas, ce temps dépasse légèrement 25 secondes et parmi eux la plupart sont non influencés par la vitamine K;

— 28 cas, le temps est notablement allongé.

Il en déduit qu'il existe une zone intermédiaire non pathologique comprenant les temps de prothrombine allant de 25 à 35 secondes et non influencés par la vitamine K.

Malgré le chiffre élevé d'enfants examinés, ces résultats ne nous paraissent pas exempts de critiques :

Il nous paraît dangereux de comparer des *temps* de prothrombine mesurés à plusieurs semaines d'intervalle, et non pas des *taux* de prothrombine. En effet, si l'on recourt à un étalonnage et substitue la notion de *taux* à celle de *temps* de prothrombine, c'est précisément parce qu'il faut faire intervenir des corrections en rapport avec l'activité de la thromboplastine, son ancienneté, la température de l'étuve.

Exiger chez les enfants un temps toujours identique de 25 secondes suppose des échantillons de thromboplastine d'activité toujours égale, ce qui est rare même si l'on emploie toujours le même procédé de fabrication.

D'ailleurs, si BANOS utilise bien la méthode de QUICK, il emploie une thromboplastine préparée industriellement par une firme commerciale de Budapest, qui n'offre peut-être pas les mêmes garanties de fraîcheur et de stabilité qu'une thromboplastine qu'on prépare toujours soi-même.

Ajoutons qu'une thromboplastine donnant à l'étuve à 37° un temps de prothrombine de seulement 25 à 35 secondes, nous paraît d'activité notoirement insuffisante, la coagulation n'étant plus assez brutale pour être lue avec précision. La thromboplastine que nous utilisons donne, comme celle des auteurs américains, un temps de prothrombine qui est à l'étuve de 11 à 12 secondes.

L'écart de 25 à 35 secondes donné par BANOS pour les sujets normaux correspondrait, selon notre étalonnage, à des taux variant de 100 % à 42 %.

Nous n'avons trouvé de pareilles variations que dans les cas pathologiques.

2° Chez le prématuré ou le débile.

Chez le prématuré ou le débile présentant une bonne courbe de poids, nous avons, comme chez le nourrisson normal, toujours trouvé après le dixième jour un taux normal. Même HENNING MAGNUSSEN (148), qui publie 6 cas d'hypoprothrombinémie résistante à la vitamine K chez les prématurés, donne des taux normaux après le douzième jour.

L'alimentation semble n'avoir aucune influence chez le nourrisson sain. Nous avons mesuré comparativement la prothrombine chez 10 nourrissons sains au lait de vache et 10 autres nourris au sein. Nous avons trouvé un taux normal dans l'un et l'autre cas.

Etude de la prothrombine chez le nourrisson malade

Alors que l'adulte et l'enfant gardent un taux de prothrombine que n'influencent guère les diverses agressions pathologiques, le nourrisson au contraire, dont l'équilibre métabolique est précaire, peut présenter un taux de prothrombine qui s'effondre brusquement. Le nourrisson, organisme encore imparfait, de même qu'il est thermolabile, hydrolabile, est en quelque sorte « prothrombinolabile ».

De même qu'il est susceptible de perdre brusquement 1/10 de son poids, son taux de prothrombine peut tomber, en 24 à 48 heures, des 9/10 de sa valeur.

Cette notion est entièrement nouvelle et nous aurons vite passé en revue l'histoire de l'hypoprothrombinémie chez le nourrisson.

Les premiers taux pathologiques de prothrombine concernant des nourrissons, nous paraissent être ceux publiés par PLUM en décem-

bre 1940 (267). Il s'agit d'une simple énumération, sans précisions diagnostiques, ni déductions physio-pathologiques, ayant trait à 6 nourrissons présentant des affections dissemblables (dyspepsie chronique, gastro-entérite aiguë, hémorragies intracrâniennes, atresie des voies biliaires).

WALGREN (347) rapporte de même en 1942 des hypoprothrombinémies dans 6 cas disparates, et soulève l'hypothèse de la formation intestinale d'un facteur anti-K analogue à la di-coumarine.

RIBADEAU-DUMAS, CHABRUN, TARDIEU et Mlle MIGNON rapportent trois observations d'hypoprothrombinémie chez le nourrisson, qui sont les premières observations françaises, mais leur petit nombre, l'absence de dosage en série restreint la portée de cette publication.

En fait, deux auteurs nous semblent les seuls à avoir abordé avec système l'étude de la prothrombinémie chez le nourrisson. Ce sont : en France, A. ROSSIER, et en Hongrie, BANOS.

A. ROSSIER (290) étudie en décembre 1943, dans le service de notre maître M. Lelong, les variations de la prothrombine dans les toxi-infections du nourrisson. Bien qu'il utilise la méthode de MEUNIER, que nous n'estimons pas exempte de critiques, il est le premier à établir ce fait capital, l'existence, au cours des toxicoses du nourrisson, d'une hypoprothrombinémie accentuée.

BANOS également en 1943, et de façon indépendante, publie une étude sur le comportement de la prothrombine dans les « dysenteries ». Il trouve une hypoprothrombinémie dans la moitié des 32 cas étudiés.

Mais l'intérêt de cette étude est restreint par l'imprécision du diagnostic (s'agit-il de diarrhée bénigne ou de syndrome cholérique?) Même dans leurs formes graves, il ne semble pas que ces « dysenteries » soient des choléras infantiles ni des toxicoses, car tous les enfants guérissent).

C'est encore à BANOS que nous devons, chez l'enfant plus âgé, l'étude de la prothrombine dans la maladie hémolytique.

Nous croyons être les premiers à entreprendre sur une vaste échelle l'étude systématique des variations de la prothrombine chez le nourrisson, au triple point de vue : biologique clinique et histologique, et ce chapitre est, croyons-nous, la partie la plus originale de ce travail.

Cette étude nous a été permise grâce à l'utilisation de la microméthode déjà décrite, avec laquelle nous avons pu pratiquer des dosages en série.

Nous avons pu ainsi réunir 72 observations d'hypoprothrombinémie chez le nourrisson, comportant plus de 450 dosages. 17 de ces observations comportent une étude anatomopathologique.

Le plan que nous suivrons sera le suivant :

- I. — Traduction clinique de l'hypoprothrombinémie.
- II. — Aspects étiologiques de l'hypoprothrombinémie :
 - 1° Syndromes toxi-infectieux du nourrisson;
 - 2° Infections aiguës bénignes;

- 3° Infections chroniques
- 4° Ictères du nourrisson;
- 5° Anémies;
- 6° Pachyméningite hémorragique;
- 7° Affections chirurgicales;
- 8° Syndromes de dénutrition grave du nourrisson (athrepsie — dénutrition progressive du nourrisson).

I. — Traduction clinique du défaut de prothrombine chez le nourrisson

Nous avons étudié 45 observations d'*hypoprothrombinémie accusées*, d'étiologies diverses, en vue de déterminer quelle traduction clinique avait cette hypoprothrombinémie.

Ces 45 cas peuvent être groupés en 3 tableaux :

- 1° Hypoprothrombinémie avec syndrome hémorragique manifeste;
- 2° Hypoprothrombinémie avec syndrome hémorragique occulte;
- 3° Hypoprothrombinémie sans hémorragies (dyscrasie latente).

TABLEAU I. Syndrome hémorragique manifeste

N° d'ordre	Noms	Nature hémorragie	Taux de prothr.	Evolution
1	Ruffin.	Hémorr. muqueuses.	32 %	Mort
2	Boué.	Hématém. + moelena.	28 %	Mort
3	Dorva.	Apoplexie pulmonaire (hémoptysie).	35 %	Mort
4	Fairin.	Hématémèse.	5 %	Mort
5	Rameu.	Hémor. Plaies.	37 %	Guérison
6	Duret.	Moelena.	27 %	Guérison
7	Dusur.	Hémor. Plaies, perfu- sion et antrotomie.	30 %	Guérison
8	Rob. Paul.	Hématémèses.	28 %	Mort
9	Hamm.	Hématémèses.	42 %	Mort
10	Orden.	Hémor. mén. + pur- pura ecchym.	37 %	Mort
11	Piqu.	Hématém. + moelena.	60 %	Mort
12	Brisset.	Hématémèses.	40 %	Mort
13	Tout.	Ecchymoses.	42 %	Guérison
14	Nicol.	Hémor. méningée.	15 %	Mort

Ainsi, 14 sur 45, soit à peine un tiers de nourrissons ayant un taux de prothrombine abaissé, présentent des hémorragies manifestes. Dans la moitié des cas, ce sont des hémorragies digestives.

Si l'on considère les taux de prothrombine, on constate que la zone

dangereuse est située au-dessous de 30 ou 40 %. Dans un cas cependant avec hématomèse (cas II), la prothrombine n'était pas inférieure à 60 % ; dans ce cas la chute de la prothrombine n'était sans doute qu'un facteur accessoire d'hémorragie. Dans les autres cas, au contraire, que l'hypoprothrombinémie suffise ou non à déclencher à elle seule l'hémorragie, nul doute qu'un déficit aussi marqué ne soit un obstacle à l'arrêt de l'hémorragie.

Bien qu'il s'agisse d'un suintement continu, il est rare que l'abondance du sang écoulé détermine une anémie aiguë, mais l'hémorragie peut cependant menacer immédiatement la vie de l'enfant (3 cas : 1 hémoptysie, 2 hémorragies méningées). Lorsque l'hypoprothrombinémie réagit à la vitamine K, l'hémorragie s'arrête immédiatement. Dans les cas 5, 6, 7 et 13, le taux de prothrombine est revenu à 100 % et l'enfant a guéri sans présenter de nouvelles manifestations hémorragiques.

Dans 10 cas, le taux de prothrombine n'est pas remonté ou insuffisamment, l'hémorragie était parfois une manifestation terminale, tantôt elle s'arrêtait cependant, tantôt le suintement de sang se poursuivait jusqu'à la mort.

Ainsi, la vitamine K ne peut influencer ces hémorragies que dans la mesure où l'atteinte hépatique permet encore la synthèse de la vitamine K. Dans le cas contraire, la mort est, nous le verrons, fatale.

Les anciens auteurs avaient déjà noté la haute gravité d'une hématomèse dans les toxi-infections du nourrisson.

TABLEAU II. Hémorragies occultes

9 fois sur 45, les hémorragies étaient occultes :

- tantôt le sang était découvert à l'examen systématique des selles avec les réactions de MEYER et WEBER,
- tantôt l'hémorragie était une découverte d'autopsie.

N° d'ordre	Noms	Nature hémorragie	prothr. Taux de
1	Tarov	Moelena microscopique	5 %
2	Alaz		21 %
3	Pit	— —	37,5 %
4	Nol	— —	
Hémorragies découvertes d'autopsie;			
5	Pouss	Hémor. poumon-surrénales	12 %
6	Franç. Cl	Hémor. lobe frontal	17 %
7	Borch	Hématome sous-périosté	57 %
8	Prév	Estomac rempli de sang	22 %
9	Her	Infarctus rein gauche	20 %

Nous pourrions ajouter certains cas, tel celui de Dorn... qui, à côté de lésions d'infarctus pulmonaire extériorisé par une hémoptysie, présentait à l'autopsie des infarctus rénaux méconnus.

Si ces hémorragies inapparentes, découvertes à l'autopsie sont indiscutables, nous n'insisterons pas sur les hémorragies microscopiques, car nous savons que leur valeur peut être discutée, un simple érythème du siège pouvant chez le nourrisson donner des réactions de MEYER et WEBER positives.

TABEAU III. Le tableau réunit 22 observations d'hypoprothrombinémie sans hémorragies ni manifestes ni même occultes.

Nous indiquerons l'évolution de la façon suivante : M : mort, G : guérison.

N° d'ordre	Noms	Taux de prothr.	Evolution
1	Gauth	40 %	G
2	Gill	30 %	M
3	Limon	25 %	M
4	Franç	17 %	M
5	Huil	43 %	G
6	Le Caou	45 %	M
7	Bach	22 %	G
8	Guert	48 %	G
9	Col. A.-M.	10 %	G
10	Duga	30 %	G
11	Berr	33 %	G
12	Rog	35 %	M
13	Perus	42 %	M
14	Lafont	37 %	M
15	Domin	44 %	G
16	Guy Franç	25 %	G
17	Olim. J.-M.	33 %	G
18	Labess	28 %	M
19	Arn	27 %	G
20	Mich	18 %	G
21	Vinc	50 %	M
22	Mala D	37 %	G

Nous remarquons que 12, soit plus de la moitié de ces nourrissons, ont un taux de prothrombine inférieur à 33 %, donc dans la zone d'alarme, et cependant ne présentent pas d'hémorragies.

Nous relevons même des taux tels que 10 %, 17 % et 18 % sans hémorragies.

Nous avons vu chez le nouveau-né des taux encore plus bas, sans hémorragies, *cette notion nous renforce dans l'opinion qu'un taux*

de prothrombine abaissé entretient une hémorragie, mais à lui seul ne suffit pas à la déclencher.

Parmi ces 22 nourrissons, 9 sont morts, 15 ont guéri, ainsi la dyscrasie latente apparaît un peu moins grave que les syndromes hémorragiques manifestés en clinique (10 morts sur 14 cas).

La curabilité de cette dyscrasie sous l'influence de la vitamine K est, nous le verrons, le meilleur test pronostic dans les affections graves du nourrisson.

En définitive, il n'y a pas de relation directe entre le taux de prothrombine et l'existence ou l'importance des hémorragies.

Les prothrombinémies sans hémorragies étant les plus fréquentes, il ne faut pas compter sur les hémorragies pour dépister la dyscrasie.

Seuls des dosages en série donneront des indications précises utiles au pronostic et à la thérapeutique.

II. — Aspect étiologique de l'hypoprothrombinémie

1. TOXI-INFECTIONS GRAVES

Rappel clinique.

Sous le nom d'état toxique cholériforme on entend un groupement symptomatique englobant tous les troubles graves de l'état général chez des nourrissons en proie à une toxi-infection maligne. Dans cet ensemble, le clinicien doit s'efforcer de séparer :

- 1° Un syndrome de déshydratation brutale;
- 2° Un syndrome nerveux;
- 3° Un syndrome de collapsus cardiovasculaire;
- 4° Un syndrome thermique.

1° *Le syndrome de déshydratation massive* (ou exsiccose) se traduit par une chute verticale de la courbe de poids, une perte du brillant de la cornée, la dépression des fontanelles avec chevauchement des sutures, une langue sèche, la conservation du pli cutané.

Plus qu'une déshydratation simple, il s'agit d'un trouble profond du métabolisme de l'eau, ainsi qu'en témoigne l'existence parfois associée d'œdèmes.

2° *Le syndrome nerveux* (ou neurotoxicose) se traduit par la fixité du regard, la somnolence, l'aspect angoissé, le cri plaintif, une arythmie respiratoire, parfois de petits mouvements convulsifs.

3° *Le syndrome de collapsus cardiovasculaire* se traduit par la cyanose et le refroidissement des extrémités, la teinte lilas du crâne, les bruits du cœur rapides et sourds.

4° *Le syndrome thermique* est variable avec habituellement hyperthermie et parfois hypothermie.

Derrière ces 4 syndromes essentiels, il faut décrire une triade secondaire moins constante, comprenant :

1. — *Un syndrome digestif*, avec anorexie, vomissements. La diarrhée est loin d'être constante et peut manquer; parfois, au contraire, elle est au premier plan, méritant alors le terme de cholériforme.

2. *Un syndrome rénal* avec oligurie, albuminurie, présence d'hématies et de cylindre dans les urines (néphrite fonctionnelle?).

3. *Un syndrome hémorragique*, qui va faire l'objet du présent chapitre, fréquent dans sa forme fruste, plus rare dans sa forme hémorragique, avec :

- Sang noir en grains de tabac (RIBADEAU-DUMAS) dans les vomissements ou les selles,
- Petits points purpuriques au lieu des injections ou hématome,
- Saignement au niveau des plaies d'antrotomie ou de perfusion,
- Parfois hémorragies viscérales (cérébrale, rénale, surrénale....).

Bien que ces différents syndromes s'associent habituellement et se compliquent l'un l'autre, le syndrome toxique est parfois à prédominance digestive ou nerveuse; la déshydratation peut également sembler isolée.

Aux principaux stigmates biologiques des toxicoses (azotémie, acidose avec chute de la R.A. et augmentation du rapport chloré), nous proposons d'ajouter l'existence de troubles constants de la crase sanguine, caractérisés par une chute du taux de prothrombine.

Etude étiologique des toxi-infections des nourrissons.

Dans les toxicoses des nourrissons, les affections parentérales ont pris la place éminente occupée autrefois par les infections digestives.

La statistique de RIBADEAU-DUMAS concernant les nourrissons de la Salpêtrière est particulièrement éloquente.

Syndromes toxiques d'origine extra-digestive :

En 1925	35 %
De 1926 à 1934 ..	53 %
En 1935	77 %
En 1936	95 %
En 1937	90 %

Parmi ces causes extra-digestives, on s'accorde aujourd'hui pour admettre (après ces précurseurs que furent BARBILION, puis Maurice RENAUD) que l'otoantrite est la cause la plus importante.

Nos propres chiffres confirment ces données.

Sur 40 toxicoses avec hypoprothrombinémie, 2 seulement (5 %) apparaissent d'origine digestive.

25, soit 62,5 %, sont dues à des otoantrites (vérifiées à l'intervention ou à l'autopsie);

5 (12,5 %) sont dues à des affections pleuro-pulmonaires graves;

2 (5 %) à des septicémies);

3 (7,5 %) sont en rapport avec des méningites aiguës.

Dans cette statistique nous avons réuni toutes les toxi-infections graves du nourrisson, avec ou sans déshydratation brutale.

Si nous ne considérons plus maintenant que les exsiccoses (avec ou sans diarrhée cholériforme), les otoantrites, au lieu de ne représenter que 62,5 % des étiologies, représentent environ 90 % des cas.

Fréquence de l'hypoprothrombinémie dans les toxi-infections graves de l'enfance.

Parmi les 40 enfants atteints de toxi-infection grave que nous avons examinés, 37 présentaient un taux de prothrombrine abaissé.

Trois seulement avaient un taux normal, les voici :

Marc Gérard	7 mois.	Vu à la période terminale d'une méningite à staphylocoque. Prothrombine 100 %.
Perrier	8 mois.	Etat subtoxique en rapport avec une antrite bilatérale. Prothrombine 100 % (guérison).
Breuil Daniel ...	4 mois.	Pemphigus avec septicémie. La veille de la mort, prothrombine 100 %.

Ces trois cas mis à part, qui figurent au tableau général qui va suivre, 92,5 % de toxi-infections s'accompagnent de chute de la prothrombine.

L'on peut dire qu'à quelques exceptions près, l'hypoprothrombinémie est la règle dans les toxi-infections du nourrisson.

Nous donnons pages 82 à 85 la liste des toxi-infections étudiées avec l'âge, la cause, le type de toxicose, les taux successifs de prothrombine, le traitement vitaminique et l'évolution. Ce tableau détaillé tiendra lieu d'observations pour la plupart des cas (car il serait trop long et fastidieux de développer ces 40 observations).

Si nous considérons dans ce tableau le taux de prothrombine minimum de chaque cas, nous obtenons les chiffres suivants :

Plus de 50 %	6 cas
Entre 40 et 50 %	13 —
Entre 30 et 40 %	6 —
Entre 20 et 30 %	9 —
Entre 10 et 20 %	4 —
Moins de 10 %	2 —

Ainsi, la plupart des enfants ont entre 20 et 50 % (en moyenne 35 %), 15 nourrissons sur 40 (soit 37,5 %) ont un taux de pro-

N° d'ordre	Noms	Age	Variété de toxi-infections	Etiologie	Taux de prothr.	Vitamine K.H.S. (hydrosoluble) ou huileuse	Evolution
1	Buff.	15 jours	Neurotoxicose sans déshydratation. Hémorragies muqueuses.	Septicémie à point départ ombilical. Ictère, arthrite suppurée.	37, 35 %.	0.	Mort
2	Perr.	8 mois	Exsiccose. Etat subtoxique.	Oléite double sans antr.	100 %.	0.	Guérison
3	Boué.	2 mois	Neurotoxicose avec exsiccose. Sans diarr. Hématémèses.	Antrite.	28, 30 %.	15 mg. huileux.	M
4	Pouss.	16 jours	Toxicose. Exsiccose sans diarrhée. Pas hémorragie.	Pemphigus + septicém.	12, 17 %.	2,5 mg. huil.	M
5	Gill.	1 mois	Toxicose avec exsiccose + syndr. cholérif.	Origine digestive?	52, 100, 70, 30, 52 %.	10 mg. huileux.	M
6	Dorm.	15 jours	Syndr. dénutrition progressive avec fièvre. Perd 700 gr. en 8 jrs. Sans diarrhée ni s. nerveux.	Origine inconnue. Héredosyphilis?	35, 75, 100, 62 %.	15 mg. hydrosoluble (orthop.).	M
7	Alaz.	5 mois	Neurotoxicose.	Antrite.	21, 80, 100, 100, 100 %.	10 mg. huileux + 30 mg. hydros.	G
8	Guill.	5 mois	Pâleur, chute poids. Aspecl subtoxique.	Antrite.	100, 100 % avant 0. antrite. 60, 60, 43, 80, 100, 100 %.		G
9	Breu.	4 mois	Toxi-infection.	Pemphigus + septicém.	100 %.		M

N° d'ordre	Noms	Age	Variété de toxi-infections	Etiologie	Taux de prothr.	Vitamine K.H.S. (hydrosoluble) ou huileuse	Evolution
10	Guend.	3 mois 1/2	Exsiccose sans diarrhée. Antrite + suppurée.		100, 50, 43, 100 % (dernier dosage 4 jours avant la mort).	15 mg. hydros (méta.).	M
11	Limon.	2 mois 1/2	Toxicose avec collapsus cardiovasculaire.	Pleurésie purulente.	100, 47, 25, 100,	10 mg. huileux + transfusion.	M
12	Le Caou.	7 mois	Toxicose + exsiccose. Collapsus cardiovas- culaire.	Otopneumonie + pleu- résie purulente.	42, 55 %.		M
13	Dus.	5 mois	Exsiccose. Hémor. de plaie perfusion.	Antrite.	30, 55, 100, 100 %.	2×5 mg. huileux.	G
14	Guert.	15 mois	Etat toxique sans dés- hydr. ni diar.	Bronchopneumonie.	45, 80, 100, 65, 65, 100 %.	15 mg. H.S. (mé- ta.) × per os.	G
15	Broch.	1 mois 1/2	Syndrome dénutrition primitive.	Origine digestive.	57 %.	0.	M
16	Al. J.	2 mois 1/2	Neurotoxicose + exsic- cose.	Otite + antrite gauche.	70, 55, 55, 100, 100, 66, 100, 100, 100, 100, 100 %.	5 mg. huileux.	G
17	Rog. B.	1 mois	Syndrome cholériforme sans neurotoxicose.	Antrite gauche.	35, 100, 100, 50 %.	2 × 15 mg. H.S. (méta.).	M
18	Rob. P.	2 mois 1/2	Neurotoxicose + syn- drome cholériforme. Hématémèse.	Antrite.	40, 28 %.	2 × 15 mg. H.S. (ortho.).	M
19	Noé Emma.	1 mois 1/2	Aspect subtoxique avec vomissements et diar.	Otite bilatérale sans an- trite.	17, 100, 100 %.	10 mg. huileux.	G
20	Tont.	5 mois	Exsiccose sans diarrhée. Ecchym. aux points piqures.	Oto-antrite + pemphigus.	42, 50, 75, 100 %.	30 mg. H.S. (or- tho. per os).	G

N° d'ordre	Noms	Age	Variété de toxi-infections	Etiologie	Taux de prothr.	Vitamine K.H.S. (hydrosoluble)	Evolution
21	Favr.	5 mois 1/2	Neurotoxique. Hématé- mèses.	Méningite à Pfeiffer.	5, 10 %.	5 × 10 mg. huileux.	M
22	Titrou.	14 mois	Neurotoxique sans ex- sicose ni diarrhée.	Broncho-pneumonie av. troubles bulbaires.	55, 42, 75 %.	0.	M
23	Franç. Cl.	7 mois	Neurotoxique sans ex- sicose.	Méningite à pneumo sé- condaire à oto-antrite. Hémocult. + à pneu- moc.	17 %.	0.	M
24	Hamm.	2 mois	Neurotoxique sans ex- sicose ni diarrhée. Hématémèse.	Antrite puis pleurésie à staphylo.	42, 60, 50, 70, 47, 35 %.	4 × 30 mg. H.S. (ortho.).	M
25	Domin.	1 mois 1/2	Exsiccose.	Oto-antrite. 2 séries do- sages vit. K.	A la nais. 24, 45, 60, 100 %.	+ 2 × 10 mg. huile. 2 × 15 mg. H.S. (méta.).	G
26	Lafont.	3 mois	Subtox. exsiccose. Pas diarrhée.	Antrite.	Au moment an- trite 44, 100, 100, 100, 100, 100, 100 %.	0.	M
27	Brin.	1 mois 1/2	Toxicose + exsiccose. Collapsus cardiovas- culaire. Hématémèse.	Antrite.	57 %.	30 mg. H.S. (or- tho.).	M
28	Piqu.	2 mois 1/2	Déshydratation progres. sans aspect toxique véritable, puis neuro- toxic. terminale. Moe- lena.	Antrite.	60, 50, 100, 100, 55, 100, 100, 60 %.	3 × 30 mg. H.S. (ortho.).	M

N° d'ordre	Noms	Age	Variété de toxi-infections	Etiologie	Taux de prothr.	Vitamine K.H.S. (hydrosoluble)	Evolution
29	Vinc. J.	15 jours	Etat cholériforme avec exsiccose.	Origine digestive?	Taux initial? Après vit. K: 100, 57, 50, 28, 35 %.	30 mg. H.S. (or- tho.).	M
30	Labes.	3 mois	Toxicose + exsiccose.	Otite. Antrite?		0.	M
31	Hér.	7 mois	Chute progressive poids.	Antrite + bronchopneu- monie.	40, 27, 20 %.	0.	M
32	Koch.	4 mois	Exsiccose.	Antrite.	42, 100, 100 %.	30 mg. H.S. (or- tho.).	G
33	Mary.	7 mois	Neurotoxicose.	Méningite à staphyloco- que.	100 %.	0.	M
34	Pér.	3 mois 1/2	Collapsus cardiovascu- laire.	Broncho-pneumonie chez porteur cardiopathie congén.	100, 42 %.	0.	M
35	Larçh.	11 mois	Exsiccose sans véritable syndrome toxique. Sel- les normales.	Antrite.	100, 52, 52, 48, 35, 55, 70, 100, 100.		G
36	Nour.	5 mois		Antrite.	45, 100, 100 %.	30 mg. H.S. (or- tho.).	G
37	Ram.	6 mois	Exsiccose sans troubles digestifs. Hémorragie plaie ankotomie.	Antrite (antrotomie + réintervention).	Evolution en 24 × 15 temps : 100, 47, 37, 50, 30, 50, 100, 100, 100 %.	4 × 15 mg. H.S. (ortho.).	G
38	Char.	7 sem.	Neurotoxicose.	Hémorragie méningée.	1. 20, 15, 25, 32, 52, 42, 45, 50, 47, 45, 57, 60, 70 %.	4 × 30 mg. (ortho. et méta.).	G hydrocé- phalie
39	Eri.	2 mois	Exsiccose	Antrite.	46, 62, 75 %.		M
40	Papin.	3 mois	Exsiccose + s. nerveux + Diarrhée + cyanose	Antrite.	38, 22 %.		G

thrombine inférieur à 30 %, donc situé dans la zone hémorragique, 2 nourrissons ont même moins de 10 %.

Influence de l'âge dans les toxi-infections.

Nos 40 cas se répartissent ainsi :

Age	Nombre	Taux. de prothrombine	Guérison	Décès
Moins de 3 mois	16	35 %	2	14
De 3 à 6 mois	12	35 %	7	5
Plus de 6 mois	6	38 %	2	4

Ainsi l'âge intervient dans la fréquence et la gravité des toxi-infections, qui sont particulièrement fréquentes et graves dans les trois premiers mois.

Mais le taux moyen de prothrombine, dès que syndrome toxique il y a, n'est plus influencé par l'âge. Si l'hypoprothrombinémie apparaît plus rare après six mois, c'est que les syndromes toxiques deviennent plus rares.

Valeur pronostique des taux de prothrombine dans les toxi-infections des nourrissons

Nous allons envisager successivement les évolutions spontanées, puis sous l'influence de la vitamine K, du taux de prothrombine.

1. Évolution spontanée de la prothrombinémie (sans traitement par la vitamine K)

Dans certains cas, nous n'avons pratiqué aucun traitement par la vitamine K, le plus souvent parce que le taux de prothrombine était peu abaissé.

a) Toutes les fois que nous avons trouvé dans une affection paraissant grave un taux de prothrombine normal, l'enfant a guéri.

Nous ne trouvons que trois exceptions à cette règle :

Mary 7 mois. Méningite à staphylo.
Breni 4 mois. Pemphigus à septicémie.
Riva 2 mois. Broncho-pneumonie.

Les trois enfants présentaient des taux de 60 à 100 % la veille de leur mort.

Ainsi, première règle pronostique :

Un taux normal de prothrombine, se maintenant normal lors de dosages successifs, est, à de rares exceptions près, un élément de bon pronostic.

b) *Un taux de prothrombine baissant progressivement ou ne remontant pas, en l'absence de traitement par la vitamine K, est de très sombre pronostic.*

Nous en possédons 4 cas, tous mortels :

Per. Daniel		3 mois.	100 %	42 %.	Mort.
Rob. Paul		2 mois 1/2.	40 %	28 %.	Mort.
Lab. André	...	2 mois.	28 %	35 %.	Mort.
Lab. André	...	3 mois.	40 %	27 %	20 %.

Ainsi ces 4 nourrissons sont morts et confirment cette deuxième règle pronostique.

c) *Un taux de prothrombine remontant spontanément en l'absence de vitamine K, comporte un excellent pronostic.*

En faveur de cette troisième règle pronostique, nous possédons 5 observations qui ont tous les 5 guéri :

Larehev		11 mois.	Syndrome subtox. avec exsiccose. Taux successifs du 9 au 18 mars : 52, 52, 48, 55, 55, 70 et 100 %.	Guérison.
Arn. J.-Cl.	...	5 mois.	Exsiccose due à antrite sans neurotoxicose ni diarrhée. Taux successifs du 26 avril au 5 mai : 43, 41, 42, 70 et 100 %.	Guérison.
Mich. Arlette	.	2 mois.	Syndrome subtoxique avec déshydratation légère. Taux successifs du 2 au 8 mai : 18, 23, 45, 75, 100 %.	Guérison.
Guil. André	..	5 mois.	Exsiccose due à antrite. Taux successifs du 10 au 16 janvier : 60, 60, 43, 80, 100, 100 %.	Guérison.
Ern. Roger	...	2 mois.	Exsiccose avec antrite. Taux du 22 au 31 mai : 48, 62, 75 %.	Guérison.

Notons que dans ces 4 cas évoluant spontanément vers la guérison, la prothrombine, quoique peu abaissée, demande *une semaine* environ pour revenir à la normale. Ceci fait bien ressortir l'action remarquable de la vitamine K qui va ramener à la normale en 24 ou 48 heures des taux de prothrombine très abaissés toutes les fois que l'état de la cellule hépatique laisse possible la synthèse de la prothrombine.

2. Indications pronostiques fournies par la réponse du taux de prothrombine au traitement par la vitamine K

Nous avons rassemblé 23 observations de toxi-infections graves. La plupart de ces observées, étudiées du point de vue pronostic, ont déjà fait l'objet d'une publication en collaboration avec M. LELONG et A. ROSSIER, à la Société Médicale des Hôpitaux du 26 mai 1944.

Nous avons divisé ces observations en trois tableaux :

a) Remontée franche et durable de la prothrombine sous l'influence de la vitamine K;

b) Elévation de la prothrombinémie, mais rechute malgré la vitamine K;

c) Aucune élévation du taux de prothrombine.

Commentaires sur le tableau I

Un taux de prothrombine qui, sous l'influence du traitement, revient à la normale et s'y maintient permet d'annoncer la guérison, 11 fois sur 11 cas.

Insistons sur la nécessité de dosages en série. Un chiffre isolé n'a en soi aucune valeur pour le pronostic.

Insistons sur la nécessité de contrôler la persistance de la prothrombinémie à un taux de 100 %.

En l'absence de cette précaution, on s'exposerait à méconnaître les rechutes qui font l'objet du tableau n° 2 :

Rechute du taux de prothrombine malgré le traitement par la vitamine K.

Commentaires sur le Tableau II

Pour qu'une rechute conserve sa signification péjorative, il faut que le traitement vitaminique soit poursuivi et à doses suffisantes. En un mot il faut que cette rechute soit vitamino-résistante.

Nous constatons en effet que dans un cas (n° 5) la rechute a été elle-même curable et l'enfant a guéri.

Dans un autre cas, la rechute semble en rapport avec une suspension prématurée du traitement vitaminique. C'est le cas de Malan... Mireille, âgée de 3 mois, qui présente le 8 avril 1944 une otite bilatérale et un foyer de la base gauche avec chute de poids de 900 grammes en 10 jours..

Voici les taux successifs de prothrombine :

	13 avril	37 %
1 ampoule 30 mg vitamine K H.S. sous la peau (dérivé ortho).	14 avril	49 %
1 ampoule 15 mg vitamine K H.S. sous-cutanée (dérivé méta).	15 avril	100 %
	17 avril	100 %
	18 avril	47 %
	22 avril	55 %
	25 avril	100 %

Ainsi, du 14 au 18 avril, l'enfant demeuré sans vitamine K présente une rechute qui se répare spontanément et l'enfant guérit.

En définitive : *une rechute du taux de prothrombine, malgré un traitement prolongé par la vitamine K, comporte un pronostic fatal.*

Les dosages de prothrombine doivent être quotidiens car cette rechute peut n'être que subterminale ou même terminale.

En voici un exemple :

Piqu. Aliette, âgée de 2 mois, présente un état de dénutrition progressive en rapport avec une antrite bilatérale (opérée).

Voici les taux successifs de prothrombine :

	21 mars	60 %
	22 mars	50 %
1 ampoule de 30 mg de vitamine K hydrosoluble dans perfusion.	24 mars	100 %
1 ampoule de 30 mg de vitamine K hydrosoluble dans perfusion.		

Tableau I. — Remontée franche et durable de la prothrombine

N°	Noms	Age	Etiologie	Hémorragie	Taux initial	Vitamine K HS : hydrosoluble LS : liposoluble	Taux final	Vitesse remontée	Evolution
1	Ram.	5 mois	Antrite.	Hémor. plaie antrotomie.	37 %	2×15 mg. HS +5 mg. LS	100 %	4 jours	Guérison
2	Alaz.	5 mois	Antrite.	0	21 %	2×10 mg. LS 2×15 mg. HS	100 %	48 heures	Guérison
3	Dus.	4 mois	Antrite.	Hémor. plaies antrotomie per- fusion.	50 %	2×10 mg. LS	100 %	24 heures	Guérison
4	Bach.	3 ans	Pneumo.	0	22 %	4×15 mg. LS	100 %	3 jours	Guérison
5	Col.	17 jours	Dénutrition pri- mitive.	0	10 %	10 mg. LS	100 %	24 heures	Guérison
6	Guert	15 mois	Broncho-pneum.	0	48 %	2×15 mg. HS	100 %	48 heures	Guérison
7	Pil.	2 mois 1/2	Infection digest.	0	37,5 %	3×15 mg. HS	100 %	48 heures	Guérison
8	Noé.	1 mois 1/2	Otite.	0	17 %	10 mg. LS	100 %	24 heures	Guérison
9	Alain.	1 mois 1/2	Antrite.	0	55 %	5 mg. LS	100 %	24 heures	Guérison
10	Dugu.	4 mois	Otite.	0	30 %	5 mg. LS +15 mg. HS	100 %	3 jours	Guérison
11	Domín.	1 mois	Antrite.	0	44 %	2×15 mg. HS	100 %	24 heures	Guérison

Tableau II. — Remontée du taux de prothrombine suivie de rechute

N°	Noms	Age	Etiologie	Hémorragies	Taux initial	Traitement par la vitamine K	Chiffres ultérieurs	Evolution
1	Dorn.	10 jours	Antrite.	0	35 %	2×15 mg. HS	75, 100, 62 %.	Mort
2	Gil.	1 mois	Dénutrition primitive.	0	52 %	10 mg. LS	100, 70, 30 %.	Mort
3	Limon.	2 mois	Pleurésie purul.	0	25 %	10 mg. LS	100, 42 %.	Mort
4	Rog.	1 mois	Antrite.	0	35 %	3×15 mg. HS	100, 100, 100, 50 %.	Mort
5	Berr.	5 mois	Septico-pyonomie.	0	37 %	7×15 mg. HS	60, 33, 60, 100, 100, 50, 100, 100 %.	Guérison
6	Vinc.	14 jours	S. cholériforme.	0	?	30 mg. HS	100, 57, 50 %.	Mort

Tableau III. — Aucune remontée de la prothrombine malgré la vitamine K

1	Bon.	3 mois	Otoantrite.	Hématémèse	28 %	2×10 mg. LS	30 %.	Mort
2	Pouss.	16. jours	Pemphigus.	0	12 %	10 mg. LS	25 %.	Mort
3	Favr.	6 mois	Méningite à Pfeiffer.	Hématémèses	5 %	2×10 mg. LS	10 %.	Mort
4	Rob.	3 mois	Antrite.	Hématémèses	40 %	2×15 mg. HS	28 %.	Mort
5	Haum.	2 mois	Pleurésie purul.	Hématémèses	42 %	4×30 mg. HS 1×15 mg. HS 5 mg. LS	60, 50, 42, 35, 42, 42 %.	Mort
6	Briss.	21 jours	Exsiccose.	Hématémèses	42 %	30 mg. HS	40 %.	Mort

25 mars	100 %
27 mars	55 %
sans vitamine K depuis 2 jours.	
1 ampoule 30 mg hydrosoluble sous-cutanée.	
28 mars	100 %
29 mars	100 %
30 mars	60 %
Mort, le 2 avril.	

Aspect de neurotoxicose avec convulsions, hématomésés et moelena. Ainsi on note deux rechutes successives, la dernière terminale.

Commentaires du Tableau III

Dans 6 cas où le taux de prothrombine est resté abaissé malgré la vitamine K, le pronostic a été fatal et nous n'avons pas trouvé d'exceptions à cette règle.

Nous avons déjà dit que le taux initial n'avait en soi aucune valeur pronostique puisque c'est un chiffre isolé : ainsi nous voyons un cas, comme le n° 5 du tableau I, où le taux initial de 10 % remonte à 100 % et est suivi de guérison. Au contraire, il est des cas comme le n° 4 du tableau III où, malgré un taux initial de 40 %, la prothrombine va continuer à baisser malgré le traitement et l'enfant mourir.

Nous voyons d'autre part au moment de la mort tantôt des taux très bas : 10 % (cas 3, tableau III), tantôt des taux encore élevés : 62 % (cas n° 1, tableau II).

C'est donc l'évolution spontanée ou la réponse de la prothrombine au traitement qui permet de déduire l'évolution clinique, de façon probable, dans les cas de retour à la normale, de façon certaine lorsqu'il n'y a aucune remontée.

La vitesse de remontée à la normale pour les mêmes doses et formes de vitamine K n'est pas un élément essentiel pour le pronostic, néanmoins un taux de prothrombine revenu à la normale en 24 heures est de pronostic favorable. (Des dosages en série sont cependant nécessaires pour vérifier l'absence de rechute.) D'ailleurs des cas se terminant par la guérison peuvent parfaitement ne redresser leur taux de prothrombine qu'en trois jours.

Pour que la chute de la prothrombine, malgré la vitamine K, conserve toute sa valeur pronostique, il faut se mettre à l'abri des troubles d'absorption intestinale, et utiliser la vitamine K par *voie parentérale*. Ainsi seuls les troubles d'assimilation hépatique peuvent être mis en cause. Le foie est dans l'incapacité d'utiliser la vitamine K fournie.

Portée pronostique

Pour que les déductions pronostiques tirées de l'étude de la réponse de la prothrombinémie à la vitamine K aient une valeur pratique, il faut qu'elles donnent des renseignements précoces ou supérieurs aux autres éléments pronostiques utilisés dans les toxi-infections du nourrisson.

a) Délai pronostic et marge de prévision :

Pour le tableau I, combien de jours à l'avance la guérison pouvait-elle être prévue?

Selon que l'on considère comme guérison la sortie de l'hôpital ou le début de l'amélioration des signes cliniques, on obtient des chiffres entièrement différents.

Afin d'être le plus exigeant possible, pour la valeur pronostique de la prothrombine, nous avons admis qu'il y avait guérison à la première remontée nette de la courbe de poids.

Dans ces conditions, nous obtenons les chiffres suivants :

Cas 1. Ram	Guérison annoncée 3 semaines à l'avance.
Cas 2. Alaz	Guérison annoncée 6 jours à l'avance.
Cas 3. Dus	Guérison annoncée 5 jours à l'avance.
Cas 4. Bach	Evolution prothrombine parallèle à courbe de poids.
Cas 5. Col	Guérison annoncée 1 jour à l'avance.
Cas 6. Guert	Guérison annoncée 5 jours à l'avance.
Cas 7. Pit	Guérison annoncée 3 jours à l'avance.
Cas 8. Noé	Guérison annoncée 1 jour à l'avance.
Cas 9. Ala	Guérison annoncée 6 jours à l'avance.
Cas 10. Duguay . . .	Evolution parallèle.
Cas 11. Domin . . .	Guérison annoncée 8 jours à l'avance.

Ainsi dans ces onze cas la prothrombine est revenue à la normale neuf fois avant les autres signes cliniques et dans deux de ces cas plus d'une semaine avant. Cet intérêt indéniable est limité cependant par la possibilité de brusques rechutes.

Si nous considérons ces rechutes (tableau II) :

Cherchons combien de jours avant la mort elles s'observent.

	<i>Dates des rechutes</i>	<i>Dates de la mort</i>	<i>Intervalles</i>
Cas 1. Dorm . . .	du 12 au 15	17	4 jours
Cas 2. Gill	du 18 au 20	23	4 jours
Cas 3. Limon . .	du 2 au 5	6	3 jours
Cas 4. Roger . . .	du 29 au 1 ^{er}	2	2 jours
Cas 5. Berr	Evolution parallèle à la courbe de poids		
Cas 6. Vinc	du 17 au 18	21	3 jours

Elles se produisent donc en moyenne trois jours avant la mort. Cette brutalité des rechutes justifie les dosages en série même lorsque le taux de prothrombine est revenu à la normale.

Tableau III. — Combien de jours à l'avance l'absence de remontée de la prothrombine permet-elle de prévoir la mort?

Cas 1. Boué :	
Hypoprothrombinémie résistante le 10	Mort le 12. Délai 2 jours.
Cas 2. Pouss. :	
Hypoprothrombinémie résistante le 17	Mort le 18. Délai 2 jours.
Cas 3. Fav. :	
Hypoprothrombinémie résistante le 25	Mort le 28. Délai 3 jours.
Cas 4. Rob. :	
Hypoprothrombinémie résistante le 10	Mort le 12. Délai 2 jours.
Cas 5. Briss. :	
Hypoprothrombinémie résistante le 29	Mort le 2. Délai 4 jours.
Hypoprothrombinémie résistante le 12	Mort le 24. Délai 11 jours.
Cas 6. Hamm. :	

Ainsi le *délai de prévision est court*, si la prothrombine reste basse, la toxi-infection est si grave que la mort est prévisible dans les deux ou trois jours qui succèdent. Ceci est en rapport avec le manque de stockage de prothrombine : dès que la production hépatique s'arrête, le taux de prothrombine s'effondre. Néanmoins, dans un cas (n° 6), la mort a pu être annoncée onze jours à l'avance.

Bien que ce délai soit très court, cette prévision cependant garde son intérêt. Il ne faut pas juger à l'échelle de l'adulte. En l'espace de deux jours, les infections chez le nourrisson, qui évoluent selon un mode suraigu ou aigu, peuvent entièrement changer d'aspect et chacun peut évoquer des résurrections inespérées chez des nourrissons qui semblaient à l'agonie et inversement des aggravations cataclysmiques, alors que dans l'un et l'autre cas l'aspect clinique était le même.

Ajoutons que la perfusion pratiquée dans plus de la moitié de ces syndromes toxiques, par la fausse amélioration qu'elle provoque, complique encore le pronostic clinique.

b) Ceci nous conduit au deuxième point : Comparaison avec les autres facteurs de pronostic.

Sont utilisés pour le pronostic des éléments cliniques et biologiques.

1° Cliniques.

— *La courbe thermique* : une hyperthermie élevée, une hypothermie ont certes une signification péjorative, mais un nourrisson, surtout de moins de trois mois, peut fort bien mourir avec une température à 37°.

— *La courbe de poids* : a certes une grande importance, mais ce ne sont pas les chutes les plus verticales de la courbe de poids qui annoncent l'issue fatale, ni les moins importantes qui guérissent, d'autant plus que des œdèmes peuvent venir fausser entièrement cette courbe de poids. Enfin la perfusion modifie artificiellement le poids de l'enfant qui, impossible à peser pendant les deux ou trois jours de perfusion, va dans les jours suivants perdre une partie de l'eau qui lui a été artificiellement fournie.

L'aspect de l'enfant est peut-être l'élément de pronostic le plus précieux, le regard fixe, l'aspect lilas du crâne, l'importance des signes neurotoxiques permettant un pronostic extrêmement sombre.

Mais là encore la perfusion va camoufler les signes cliniques. De même qu'elle modifie les courbes thermiques et pondérales, bien souvent elle transforme l'état de l'enfant et nous citerons les paroles que Mlle DEVILLERS (78 bis) utilise dans sa thèse consacrée au traitement des toxicoses par la perfusion : « Si prévenu que l'on soit, on ne peut s'empêcher d'être impressionné en retrouvant le lendemain, rose et la peau tendue, l'œil plus vif, un enfant qu'on avait laissé la veille moribond. »

C'est donc au lever de la perfusion que le sort de l'enfant se jugera.

L'étude du taux de la prothrombine permet un pronostic même *pendant* la perfusion. Ce fait l'oppose également aux autres tests biologiques.

Tests biologiques de pronostic.

Deux éléments ont été surtout étudiés : le taux d'urée sanguine et le rapport chloré.

Urée sanguine : son taux semble varier avec la diurèse et le pouvoir de concentration urinaire, sans qu'il y ait nécessairement de lésions graves du rein. On parle alors de néphrite fonctionnelle secondaire à l'exsiccose. Mais comme ce taux d'urée sanguine varie non seulement d'un nourrisson à l'autre, mais chez le même nourrisson d'un jour à l'autre, on ne peut fonder sur ce dosage (d'ailleurs difficile à répéter chez le nourrisson) un pronostic ferme.

Rapport chloré : l'étude du rapport Cl. globulaire/Cl. plasmatique a été étudié par RIBADEAU-DUMAS comme test d'acidose et pour guider le choix du sérum avec lequel on perfuse l'enfant, mais l'auteur reconnaît que si dans les formes graves le rapport est plus élevé, on ne peut fonder un pronostic certain.

D'ailleurs les variations du rapport chloré ne sont pas interprétées par tous les auteurs de la même façon. Ainsi ROHMER considère l'élévation du rapport non pas comme la traduction d'une surcharge en chlore des tissus, mais comme un témoin de l'exsiccose et de l'hémoconcentration. Pour lui la perfusion avec du sérum salé à 8 p. 1.000, loin d'augmenter l'hyperchlorémie, ramène à la normale le rapport chloré.

Enfin, comme pour l'urée, la difficulté de répéter les prises de sang chez le nourrisson est un obstacle pratique.

En définitive, *les signes cliniques, les signes biologiques, sont entièrement modifiés par la perfusion. Seules les variations de la prothrombine apparaissent indépendantes de la réhydratation brutale que constitue la perfusion et gardent leur valeur pronostique.*

7 fois sur 17, la prothrombine est revenue à la normale au cours de la perfusion, les 7 enfants ont guéri.

3 fois elle est restée stationnaire ou oscillante.

7 fois on a pu noter une chute.

L'enfant est mort dans ces 10 derniers cas, que la perfusion ait donné ou non l'illusion d'une amélioration clinique, et malgré la réhydratation provisoire.

Nous ne connaissons aucun autre signe clinique ou biologique capable d'orienter ainsi le pronostic en période de perfusion.

Voici les variations de la prothrombine chez 17 nourrissons perfusés. La vitamine K a été fournie par la perfusion elle-même (2 ou

3 ampoules de K. THROMBYL hydrosoluble pour les 3 jours de perfusion).

N° d'ordre	Noms	Variations de la prothrombine chez les enfants perfusés	Evolution
1	Boué.	Prothrombine stationnaire.	Mort
2	Caudr.	Ascension.	Guérison
3	Dur.	Ascension.	Guérison
4	Alazet.	Ascension.	Guérison
5	Fran.	Chute de prothrombine.	Mort
6	Dus.	Ascension.	Guérison
7	Roger B.	Prothrombine oscillante.	Mort
8	Alain.	Ascension.	Guérison
9	Ham.	Chute.	Mort
10	Larch.	Ascension.	Guérison
11	Domin.	Ascension.	Guérison
12	Briss.	Chute.	Mort
13	Piqu.	Prothrombine oscillante.	Mort
14	Vincen.	Chute.	Mort
15	Labq.	Chute.	Mort
16	Rob.	Chute.	Mort
17	Limon.	Chute.	Mort

Evolution de la prothrombinémie dans le cas particulier des otites antrites du nourrisson.

Nous avons réuni 23 cas d'antrite où le diagnostic était vérifié par les constatations opératoires (pus et fonguosités) dans 21 cas, ou par les constatations autopsiques dans 2 cas. Dans tous les cas il y avait otite associée ou préalable. Les antrotomies ont toujours été bilatérales.

Ces antrites comprennent : 2 formes sthéniques sans signes toxiques avec conservation d'un bon état général, le taux de prothrombine était normal : 100 %.

Dans un cas (n° 8) on ne peut rien conclure du chiffre normal trouvé, car le dosage n'a pu être fait que 5 jours après l'intervention.

Restent 20 cas d'antrite asthénique avec état toxique; dans ces 20 cas, le taux de prothrombine était abaissé.

Nous pouvons donc conclure : *toute antrite s'accompagnant d'une intoxication nette de l'organisme s'accompagne d'un taux de prothrombine abaissé* (antrite asthénique).

L'existence au contraire d'un taux de prothrombine normal chez un nourrisson de moins d'un an signifie habituellement l'existence *d'otite sans antrite* ou plus rarement *d'antrite sthénique* (2 cas sur 23). Cette éventualité est donc très rare au-dessous de 6 mois. L'examen otoscopique fait le diagnostic entre ces deux éventualités (tympan infiltré malgré un bon drainage, otorrhée fétide, voussure postérieure, etc...).

N° d'ordre	Noms	Affection	Prothr.		Evolution
			Taux initial	Taux final	
1	Boué.	Antrotomie.	28 %	30 %	Mort
2	Ramen.	Antrotomie + nouveau curettage. 15 jours après	37 %	100 %	Guérison
3	Guill.	Antrotomie	43 %	100 %	Guérison
4	Bordel.	Antrite sthénique sans toxicose		100 %	Guérison
5	Alaz.	Antrotomie	21 %	100 %	Guérison
6	Limona.	Antrite découv. d'autopsie	100 %	25 %	Mort
7	Dus.	Antrotomie	55 %	100 %	Guérison
8	Trink.	Antrotomie 5 jours après		100 %	?
9	Guendre.	Antrotomie			
		Médiastinite suppurée	100 %	50 %	Mort
10	Alain.	Antrotomie	55 %		Guérison
11	Roger B.	Antrotomie	35 %	50 %	Mort
12	Rob. Paul.	Antrotomie	40 %	28 %	Mort
13	Hamm.	Antrotomie	42 %	37 %	Mort
14	Larch.	Antrotomie	52 %	100 %	Guérison
15	Domin.	Antrotomie	44 %	100 %	Guérison
16	Lafont.	Antrotomie		37 %	Mort
17	Brisse.	Antrotomie	42 %	40 %	Mort
18	Piqu.	Antrotomie	45 %	50 %	Mort
19	Nourr.	Antrotomie	42 %	100 %	Guérison
20	Tout.	Antrotomie	41 %	100 %	Guérison
21	Arn.	Antrotomie		100 %	Guérison
22	Her.	Antrotomie	40 %	20 %	Mort
23	Lab.	Antrite découv. d'autopsie	35 %	28 %	Mort

Voici trois exemples d'otite avec altération de l'état général où se discuta en clinique l'opportunité d'une antrotomie.

Hal. Maun . 3 mois 1/2 Chute de poids 200 grammes. Pr = 100 %. *Guérison sans antrotomie.*

Tenev. L. . 3 mois Chute de poids 300 grammes en 4 jours. Pr = 100 %. *Guérison sans antrotomie.*

Berolo . . . 3 mois Chute de poids 350 grammes en 4 jours. Pr = 100 %. *Guérison sans antrotomie.*

Voici donc un nouvel élément indirect pour le diagnostic d'antrite et lorsque devant une chute de poids rapide, un état général qui

s'altère, on hésite et discute l'opportunité d'une antrotomie, l'existence d'une hypoprothrombinémie en même temps qu'elle signe l'état toxique vient apporter une très forte présomption d'antrite; en effet, nous n'avons jusqu'à maintenant jamais rencontré d'otite simple sans complication antrale avec hypoprothrombinémie évidente.

Nous avons jusqu'ici étudié le comportement de la prothrombine dans l'ensemble des toxi-infections du nourrisson. Nous allons maintenant considérer.

Comment varie la prothrombine dans un cas défini de toxi-infection

Il serait trop long et fastidieux de reprendre chacune de nos observations, nous nous bornerons donc à choisir *quelques exemples* où le taux de la prothrombine, déterminé avant l'infection, a pu être suivi pendant et au décours de la maladie.

Premier exemple. — Ramen. (figure 7). Enfant pesant 5.450 grammes. Hospitalisé le 1^{er} décembre 1943. Cette observation, qui figure au tableau d'ensemble sous le n° 37, concerne un syndrome toxique avec déshydratation sans diarrhée ni signes nerveux.

C'est une fillette de 6 mois qui présente des signes de déshydratation brutale, avec fontanelle déprimée, peau gardant le pli. L'enfant est pâle, mais le regard est mobile, encore assez vif.

On découvre une otite et on pratique une antrotomie le 12 décembre par suite de l'aggravation de l'état général, malgré le bon drainage de la caisse.

Du 12 au 22 décembre 1943, la chute de poids s'accélère. Le taux de prothrombine est à 47 % le 25 décembre.

Une ampoule de K. Thrombyl prescrite n'a pas été donnée par suite d'une erreur matérielle. Le lendemain 24, la prothrombine est à 37 %.

Une injection de vitamine K hydrosoluble (15 mg du dérivé ortho) remonte la prothrombine à 50 %.

En l'absence d'une nouvelle injection, rechute à 30 %, taux le plus bas, ce jour-là, 4 jours après un curettage de l'antré, on note une hémorragie secondaire au niveau du pansement d'antrotomie.

On prescrit le 26 décembre une nouvelle ampoule de vitamine K hydrosoluble 15 mg; le 27 décembre : prothrombine 50 %.

5 mg de K. Thrombyl liposoluble sont enfin donnés per os et le 28 décembre la prothrombine est à 100 %.

Elle va dès lors se maintenir à la normale (mise à part une ébauche de rechute à 75 %) et permet de prévoir la guérison malgré une rechute importante de la courbe de poids.

Deuxième exemple. — Limonn. Marie-Claude (figure 8) (cas n° 11 du tableau d'ensemble). Cette enfant née le 29 novembre 1943 à terme. P.N. 3280, présente à l'âge de 2 mois une otite avec chute de poids. Mais à son entrée à l'hôpital le 26 janvier 1944 son taux de prothrombine est à 100 %. Puis apparaissent des signes en foyer à la base gauche du thorax et la ponction révèle une pleurésie purulente à staphylocoques. Le poids est stationnaire.

La courbe de prothrombine est intéressante à considérer après une chute brutale à 47 %, puis 25 %. Elle va d'abord répondre à une injec-

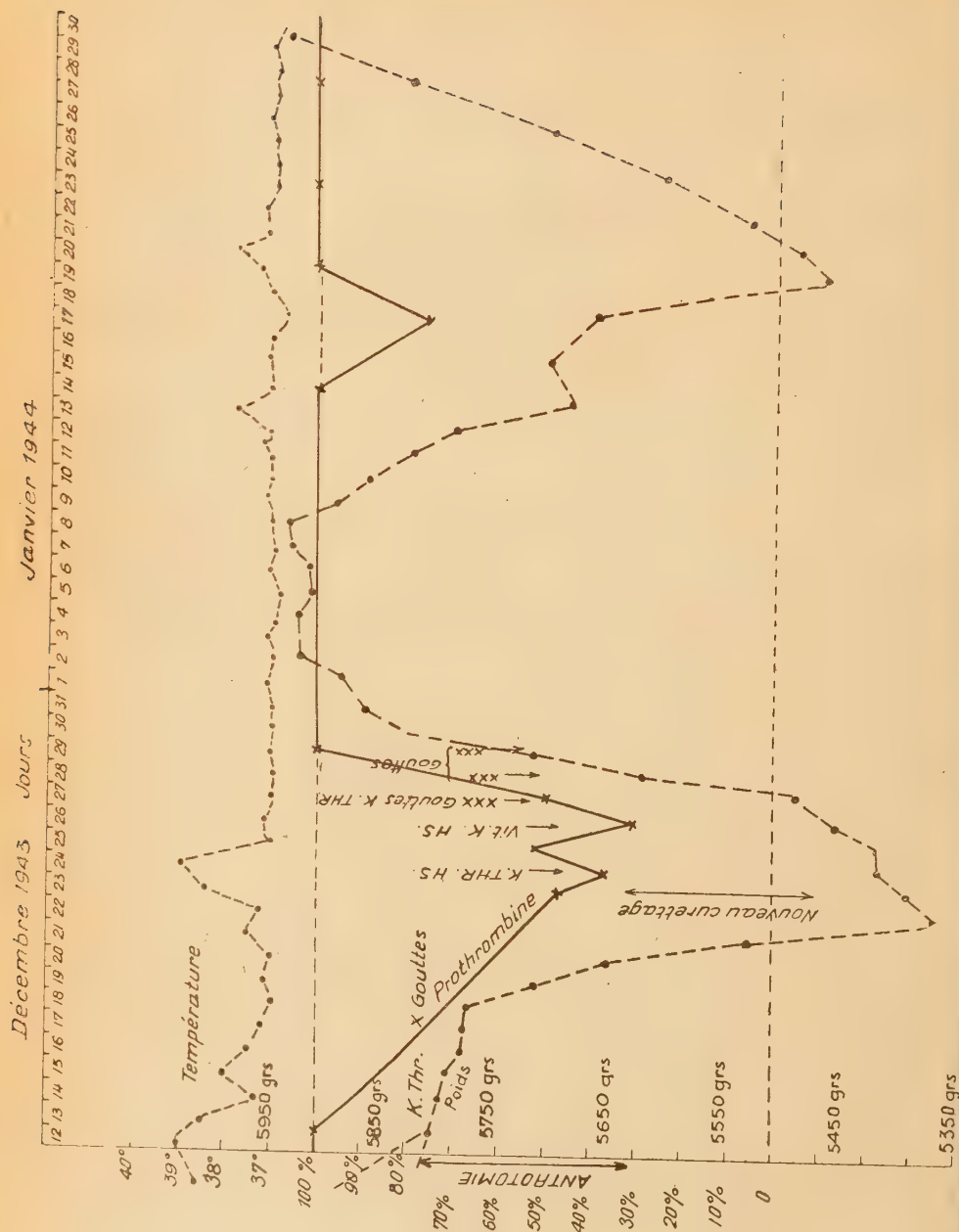
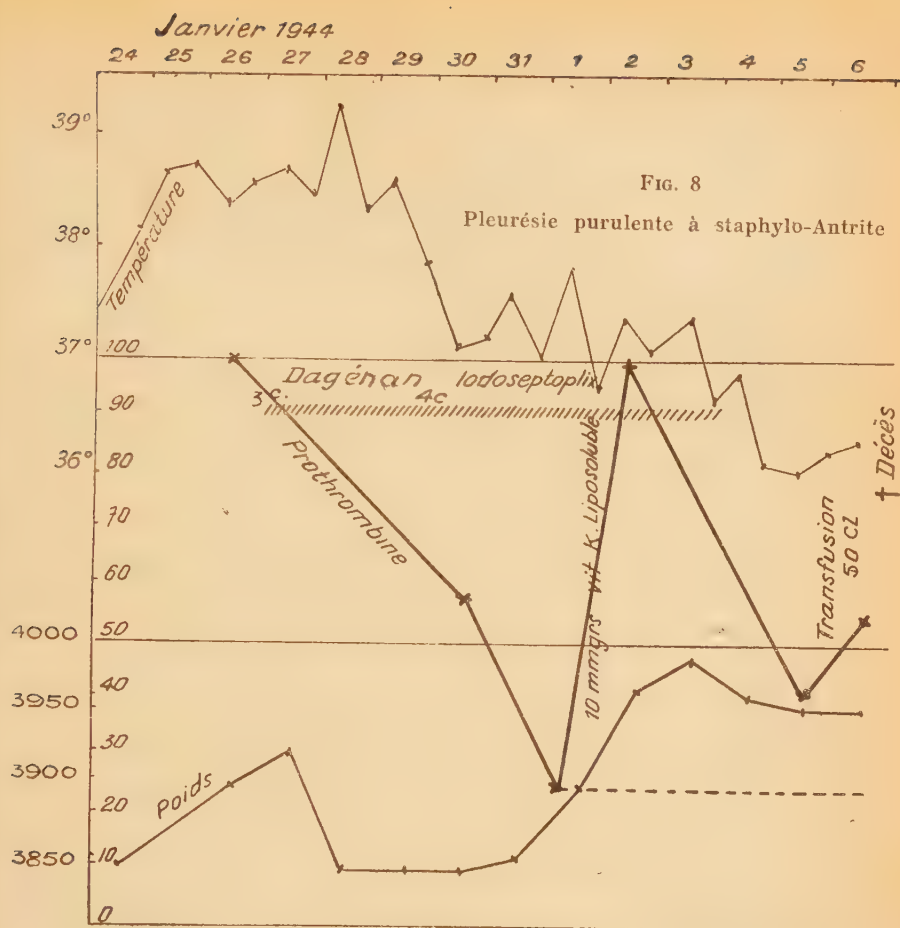


Fig. 7



tion de 10 mg de K. Thrombyl liposoluble qui rétablit momentanément le taux à la normale. Mais dès le lendemain la prothrombine retombe à 42 % (le 5 février 1944). L'aspect est devenu nettement toxique avec teint terreux, collapsus cardiovasculaire, gros foie. C'est une toxicose sans exsiccose (poids dans l'ensemble stationnaire), ni signes nerveux, ni hémorragies. La dyscrasie est donc latente comme il est habituel.

Le 6 février, une transfusion de 50 cc de sang (par perfusion lente en 24 heures) ne donne qu'une minime élévation de la prothrombine (52 %) et l'enfant meurt le lendemain.

L'autopsie confirme le diagnostic de pleurésie purulente, montre des microabcès pulmonaires, le foie est gros, de type infectieux, les reins gros et blancs. Surrénales, encéphale, cœur sont normaux.

Ainsi, malgré une courbe de poids légèrement ascendante (œdèmes profonds?, la chute de la prothrombine permettait de porter un pronostic fatal.

Troisième exemple. — Alaz. (figure 9) (cas n° 7 du tableau d'ensemble des toxi-infections).

Né le 12 août 1943 avec un poids de 3.500.

A son entrée à 5 mois, l'enfant vomit tous les biberons, il est pâle, prostré, le regard fixe, on note de légers signes méningés. La ponction lombaire montre un liquide coulant en jet, mais avec une formule normale.

Ces signes de neurotoxicose sont en rapport avec une otite bilatérale récente. Le 13 janvier 1944, à son entrée, le taux de prothrombine = 21 %. On note un moelena microscopique (MEYER et WEBER ++).

L'enfant reçoit 10 mg I.M. de K. Thrombyl huileux. Le lendemain : Pr. = 80 %.

L'enfant est perfusé et reçoit les 15 et 16 janvier deux ampoules de K. Thrombyl hydrosoluble dans la perfusion.

Le 16 janvier, Pr. = plus de 100 %.

Le 17 janvier, Pr. = plus de 100 %.

Le 17 janvier, antrotomie bilatérale (antre droit : pus avec un os rouge, dur; antre gauche : pas de pus, mais ostéite nette).

La perfusion est arrêtée le 18 janvier, le taux de prothrombine se maintient à 100 %, le 21 et le 23 janvier, malgré un chiffre de globules

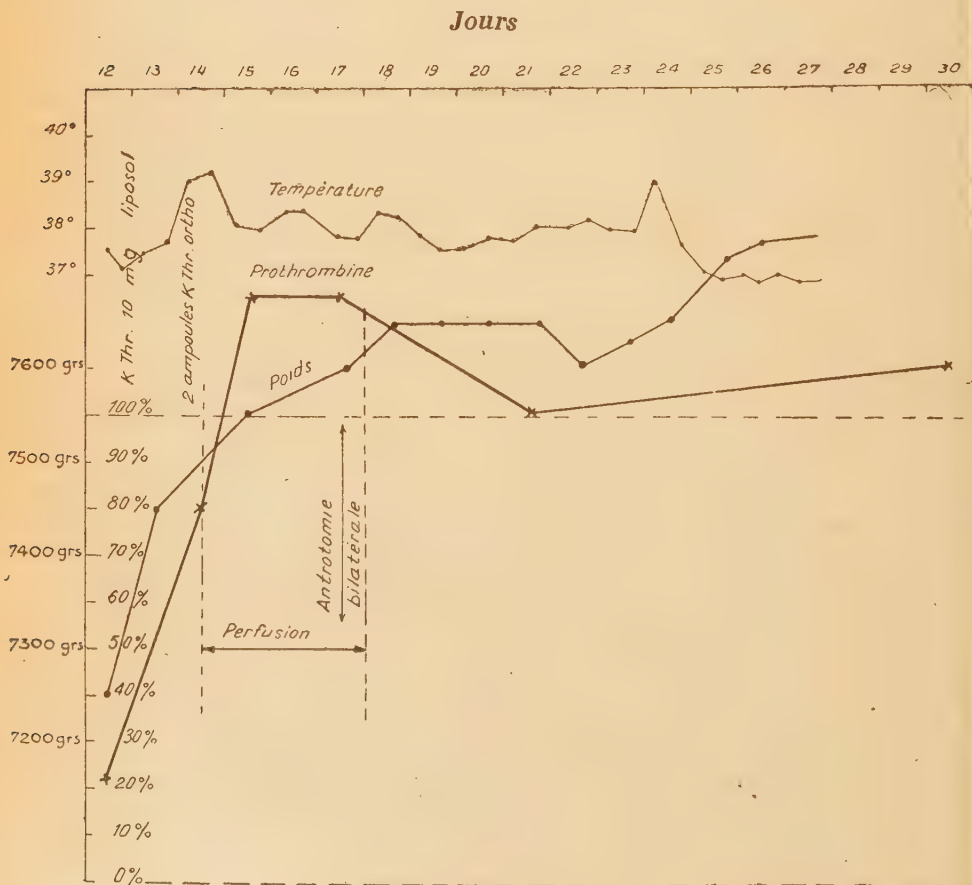


Fig. 9

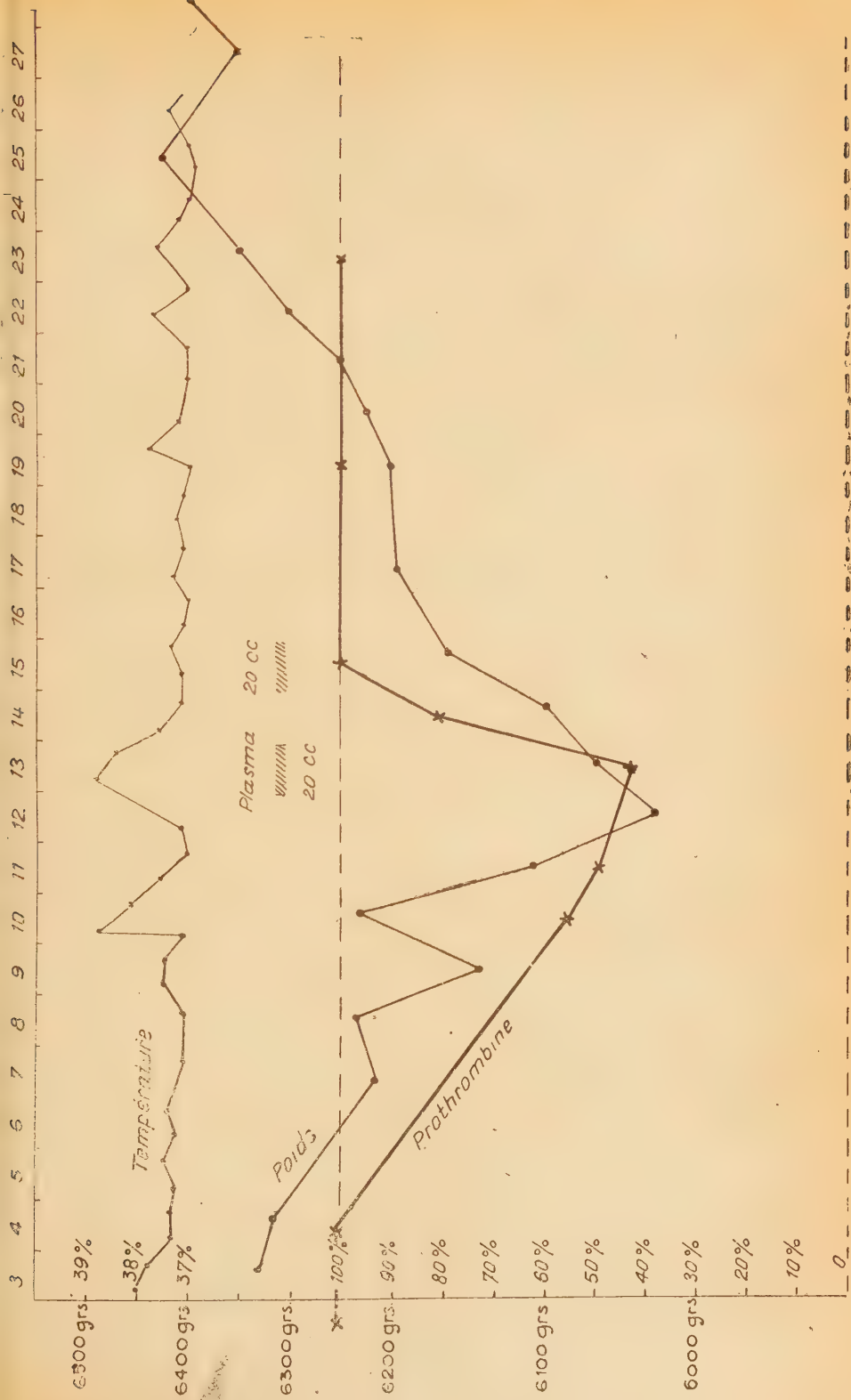


FIG. 10

rouges qui demeure abaissé (2.270.000) et la présence dans les urines de cylindres granuleux.

L'enfant guérit comme il était prévisible dès le 2^e jour (prothrombine passée de 21 à 80 et 100 %) et c'est là un exemple de remontée rapide et définitive.

Quatrième exemple. — Guill. (cas n° 8 du tableau d'ensemble, figure 10), 5 mois, pesant 4.320 grammes.

Entre le 22 décembre pour otite bilatérale.

Du 22 au 26, l'enfant perd 650 grammes.

Le 27 décembre, avant antrotomie, le taux de prothrombine est de 100 %.

L'antrotomie le 27 décembre montre des lésions manifestes d'antrite.

L'enfant reprend alors 800 grammes, confirmant le bon pronostic fondé sur le taux normal de prothrombine.

Mais du 4 au 14 janvier, nouvelle chute de poids, altération de l'état général. On note en même temps une hypoprothrombinémie à vrai dire discrète :

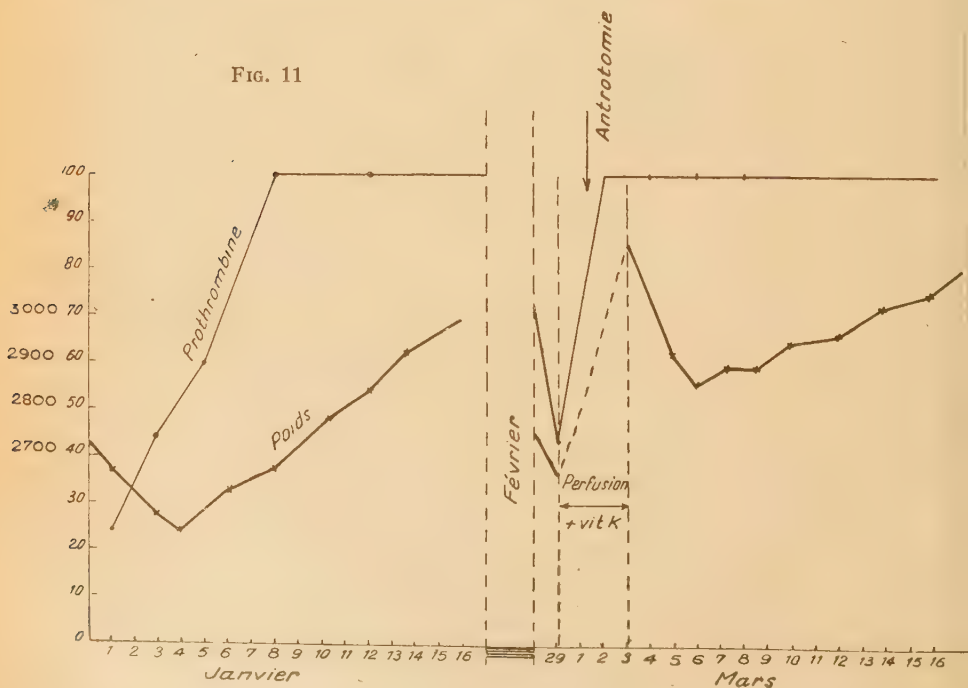
le 10 janvier		60 %
le 11 janvier		60 %
le 13 janvier		43 %

Dès le 14 janvier, la prothrombine remonte spontanément (aidée peut-être par une injection de 10 cc de plasma d'adulte).

A partir du 15 janvier, des dosages vérifient la persistance à la normale de la vitamine K et permettent d'annoncer la guérison qui s'affirme les jours suivants.

Enfin, exemple n° 5. — Domin. Cl. Lucien (cas n° 25 du tableau d'ensemble, fig. 11). Nous choisissons cet exemple pour deux raisons :

FIG. 11



La première est que nous avons pu suivre chez cet enfant la remontée physiologique de la prothrombine des premiers jours de la vie, puis une chute pathologique et distinguer les deux.

La seconde est que la courbe de prothrombine apparaît non perturbée par la perfusion, contrairement à la courbe de poids.

Le 24 janvier 1944, l'enfant, âgé de 24 heures, pèse 2.750 grammes. Il présente une bonne courbe de poids et nous trouvons les taux de prothrombine successifs suivants :

24 janvier	24 %
26 janvier	45 %
28 janvier	60 %
31 janvier	100 %

L'enfant sort donc en bonne santé apparente avec un poids de 3.050 grammes.

Il nous est ramené le 29 février pour un syndrome toxique avec excrucieuse, un poids de 2.600 grammes, une otite.

L'enfant est perfusé dès son arrivée.

Le taux de prothrombine est de 44 %.

Une antrotomie pratiquée le 3 mars 1944 montre des lésions indiscutables d'antrite bilatérale.

Deux ampoules de K. Thrombyl hydrosoluble (dérivés méta) sont mises dans le liquide de perfusion. Dès le lendemain la prothrombine remonte à 100 % et s'y maintient aux six dosages successifs pratiqués tous les deux jours, et l'enfant guérit.

La guérison avait été prévisible bien avant la remontée définitive de la courbe de poids.

Cette observation montre nettement que malgré le jeune âge de l'enfant au moment du syndrome toxique, il ne s'agit pas de la prolongation d'une hypoprothrombinémie de la naissance.

Notons dans ces 5 exemples la rapidité de la chute de prothrombine en 24 ou 48 heures, montrant que l'organisme ne possède aucune réserve de vitamine K.

Il se dégage de cette étude de la prothrombine dans les toxi-infections des nourrissons la quasi constance d'une dyscrasie, qui apparaît comme une des caractéristiques les plus notables du syndrome toxique.

Cette dyscrasie, qui reste le plus souvent latente, se résume-t-elle en une hypoprothrombinémie, ou est-elle due à d'autres troubles associés de la crase sanguine?

Nous n'avons pas fait d'étude systématique de cette question, néanmoins nous possédons quelques éléments d'appréciation tirés de l'étude de la résistance capillaire, et de l'étude photo-électrique de la coagulation plasmatique.

Résistance capillaire.

Dans les 5 cas où nous avons mesuré la résistance capillaire dans les toxi-infections du nourrisson, nous avons trouvé un chiffre supérieur à la normale (plus de 40 cm de mercure avec une ventouse de 8 millimètres de diamètre appliquée à l'avant-bras).

Le signe du lacet était négatif.

Nous n'avons pratiqué ni dosage des plaquettes, ni temps de saignement.

En revanche, l'étude photoélectrique de la coagulation plasmatique avec l'appareil de MEUNIER nous a fourni des éléments d'appréciation concernant le fibrinogène et l'activité thromboplastique du plasma.

Nous donnons ci-joint, à titre d'exemple, 6 courbes de coagulation plasmatique d'enfants présentant des toxi-infections graves (fig. 12).

Cas 1. Pliss. . . . Toxicose avec hématoméses (courbe I).

Cas 2. Sylv. . . . Toxicose avec hémorr. plaie perfus (courbe II).

Cas 3. Pouss. . . . Toxicose (cas n° 4 du tableau d'ensemble) (courbe III).

Cas 4. Bagn. . . . Toxicose sans hémorragies (courbe IV).

Cas 5. Gign. . . . Toxicose avec hématomèse microscop (courbe V).

Cas 6. Gesn. . . . Toxicose avec hémoglobinuries (courbe VI).

Deux de ces courbes présentent un retard de coagulation assez important ($t > 13$) c'est-à-dire du type hémophilique (courbes I et III). La chute du taux de prothrombine suffit à expliquer ce retard de coagulation.

Les 4 autres courbes, si on ne considère pas ici le rapport $\Delta t/t$, sont normales, c'est-à-dire que t est dans les limites normales traduisant une activité thromboplastique normale.

h est dans les limites normales (60 à 80), traduisant une quantité de fibrinogène normale.

Il ne semble pas, en définitive, que s'associe habituellement un autre trouble de la crase sanguine.

Reste une question : *la vitamine K a-t-elle une action thérapeutique bienfaisante sur la toxi-infection?*

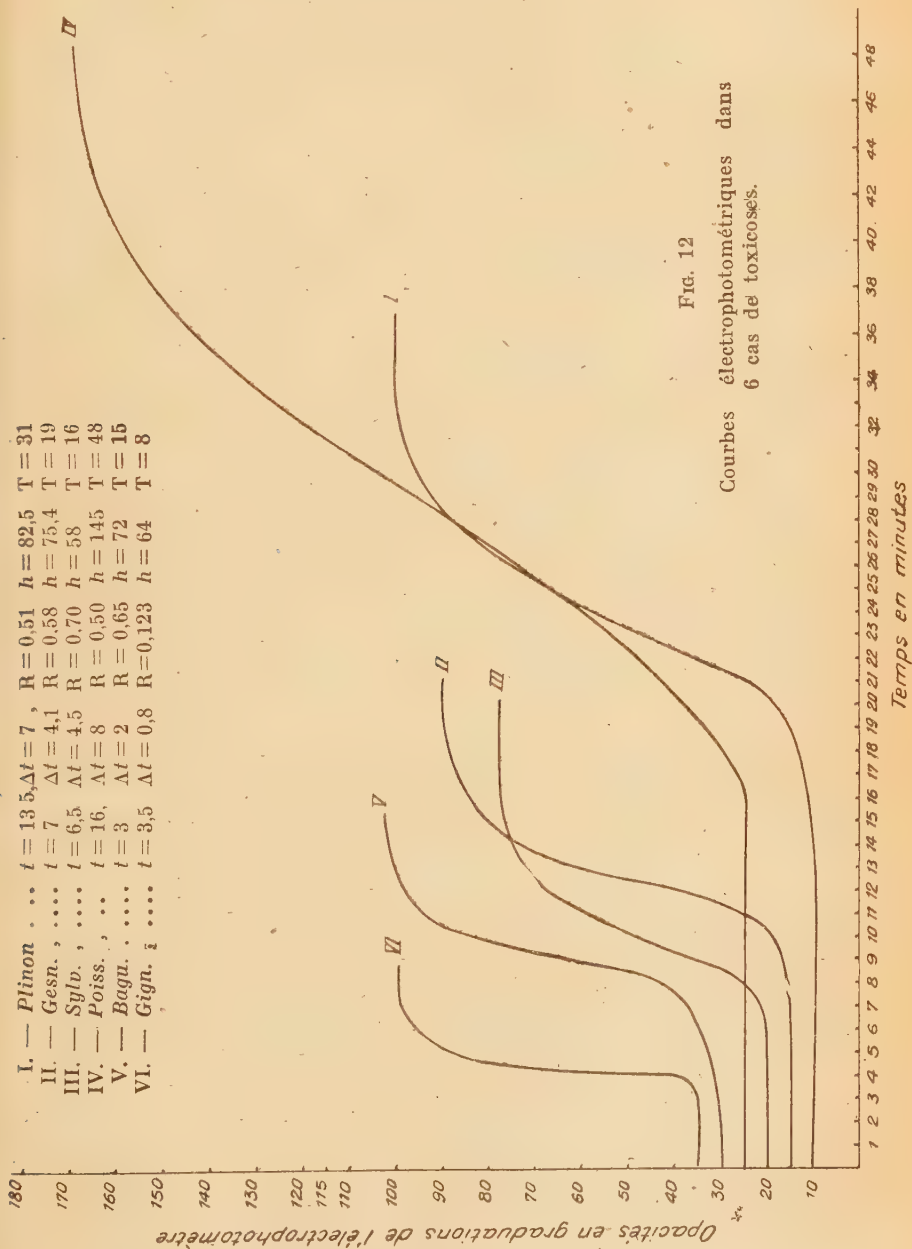
Nous ne pouvons répondre définitivement à cette question importante, car nous n'avons jamais employé isolément le traitement par la vitamine K et nous avons toujours employé le traitement de la toxi-infection (dont les deux éléments le plus souvent utilisés furent perfusion et sulfamides).

Nous n'avons utilisé la vitamine K que comme *traitement symptomatique associé*.

Sans doute, la prothrombinémie n'étant pas à l'origine de la toxi-infection, on ne peut espérer en la traitant guérir la maladie. Mais connaissant l'existence d'un trouble de la crase sanguine et possédant contre ce trouble un traitement actif, on utilise l'action préventive ou curative de la vitamine K sur les hémorragies. Ces hémorragies mettent rarement en danger la vie du malade par leur abondance; au contraire, certaines localisations (méningées, surrénales) sont vitales, et il n'est pas indifférent de les prévenir. Il n'est pas non plus sans intérêt de s'opposer à un suintement hémorragique continu et à l'anémie progressive qu'il provoque.

Ainsi, traitement symptomatique, mais traitement d'un symptôme important dont la correction augmente les chances de survie.

Si pour chaque symptôme clinique ou biologique de toxicose nous possédions un traitement aussi actif que celui de la vitamine K sur la prothrombiné, il est certain que le pronostic serait grandement amélioré.



Etude de la prothrombine dans les infections aiguës bénignes

Nous étudierons plus rapidement un certain nombre de chapitres de la pathologie du nourrisson où la prothrombinémie n'est pas modifiée.

Telles sont les infections aiguës bénignes. Voici un tableau de quelques observations étudiées :

N°	Noms	Age	Diagnostic	prothr.	Evolution
1	Hal.	3 mois 1/2	Otite aiguë récente.	100 %	Guérison
2	Tén.	1 mois 1/2	Otite aiguë récente.	100 %	Guérison
3	Bérol.	2 mois	Otite aiguë récente.	100 %	Guérison
4	Perr.	1 an	Otite aiguë récente.	100 %	Guérison
5	Perroch.	1 an	Rougeole + T. 38°5 + otite.	100 %	Guérison
6	Duval.	3 ans	Otite aiguë. T. à 39°.	100 %	Guérison
7	Wend.	14 mois	Rougeole, T. 39°, ot.	100 %	Guérison
8	Roch.	2 ans 1/2	Pneumopathie aiguë.	100 %	Guérison
9	Roy.	26 jours	Pemphigus sans septicémie.	100 %	Guérison
10	Dubr.	1 mois 1/2	Staphylococcie cutanée sans septicémie. Pemphigus sans signes toxi-infectieux mais chute poids de	100 %	Guérison
11	March.	1 mois 1/2	250 grammes.	100 %	Guérison
12	Parot.	3 mois	Chute poids sans localisation.	100 %	Guérison

Ce tableau concerne 7 otites bilatérales aiguës avec un retentissement variable sur la courbe de poids, mais sans signes toxiques et sans complication antrale, et 5 cas d'infections bénignes. *Le taux de prothrombine n'est donc pas modifié par une infection qui reste localisée et qui n'affecte pas gravement l'état général.*

Nous avons dosé la prothrombine dans quelques cas de

Tuberculose du nourrisson

Gilber. . . . 9 mois Stade terminal d'une tuberculose pulmonaire, évolutive avec lésions bronchopneumoniques.

Pr. = 100 %

Hamb. . . . 12 mois Tuberculose évolutive Pr. = 50 %
 Siegl. . . . 12 mois Primo-infection datant de 9 mois . . Pr = 100 %
 Dur. 3 mois Granulie vérifiée à l'autopsie Pr. = 100 %

Six dosages échelonnés du 18 janvier au 28 janvier montrent la stabilité de la prothrombinémie à la normale, alors que l'enfant meurt le 31 janvier.

Malgré ce petit nombre d'observations, il semble bien que la tuberculose même aiguë n'affecte pas le taux de prothrombine (à moins d'hépatite tuberculeuse).

Prothrombine et infections chroniques

Nous ne possédons que peu d'observations de prothrombinémie dans les infections chroniques, celles-ci sont d'ailleurs rares chez le nourrisson de moins d'un an. Aussi avons-nous réuni dans ce tableau des nourrissons d'âges très différents et des enfants âgés de plus de 2 ans.

Ren. . . . 2 ans	Rachitisme. Rhinopharyngite chronique .	100 %
Nicol. . . 2 ans 1/2	Otite chronique durant depuis 4 mois . . .	100 %
Brig. . . . 4 mois	Otite chronique datant d'il y a un mois . .	100 %
Candr. . 10 mois	Infections cutanées, otitique et pulmonaire depuis la naissance avec athrepsie	100 %
Vinc. . . . 2 mois	Coryza chronique d'origine syphilitique avec syphilides cutanées	100 %
Bourg. . . 2 ans 1/2	Néphrite hématurique avec poussées . . .	100 %
Heur. . . . 3 ans	Acrodynie en évolution	100 %

Nous n'avons donc pas trouvé de modification de la prothrombinémie et nous pensons que l'on ne peut trouver de chute du taux de prothrombine qu'à une période aiguë terminale, au moment où fléchissent toutes les fonctions vitales.

Prothrombine et ictères du nourrisson

Nous ne reviendrons pas sur les ictères du nouveau-né étudiés plus haut.

Nous avons observé 5 ictères chez des nourrissons chez lesquels nous avons suivi le taux de prothrombine :

2 ictères infectieux, 2 ictères par atresie congénitale des voies biliaires et 1 ictère d'étiologie inconnue.

Ces observations ont déjà fait l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux (séance du 7 février 1944) avec la collaboration de MM. LELONG, ROSSIER et LE TAN VINH.

1° Ictères infectieux.

a) Ruff., né le 29 septembre 1943 avec un poids de 2.700; présente à l'âge de 15 jours une élévation thermique, des bulles de pemphigus, une arthrite suppurée (à staphylocoque) de l'épaule, un syndrome urinaire de néphrite. Cette septicémie ou septicopyohémie qui est à point de

Le taux de prothrombine, qui était à 100 % le 12^e jour, tombe à 32 %. départ ombilical (infection nette de l'ombilic) s'accompagne rapidement d'un ictère qui fonce. On note un saignement des gencives.

L'enfant meurt le 16 octobre 1943.

b) Tarowa, Danielle, née le 7 décembre avec un poids de 1.910 et placenta 600, est un exemple typique d'ictère infectieux syphilitique. La mère présente un BW positif pendant la grossesse. L'enfant, examinée à l'âge de 3 semaines, ne présente aucun trouble pathologique (ni gros foie, ni grosse rate, ni œdèmes, ni aucun signe de syphilis).

A partir du 11 janvier 1944, on note des œdèmes importants, l'apparition d'un ictère qui fonce rapidement avec anémie, le foie est très gros, la rate palpable. Deux numérations à une semaine de distance donnent les chiffres suivants :

le 11 janvier 44..	1.600.000 H. et 24.000 L.
le 17 janvier 44..	1.050.000 H. et 24.400 L.
le 17. janvier 44..	taux de prothr. = 3 %

On note la présence de cylindres granuleux et d'hématies dans les urines. Dans les selles des hémorragies microscopiques.

L'enfant meurt le 18 janvier, on trouve un foie silex à l'autopsie, les autres viscères semblent normaux. On note une hémorragie localisée à la corne frontale droite.

Cette observation d'ictère syphilitique nous paraît intéressante car l'importance de la chute de la prothrombine faisait d'emblée penser à une atteinte hépatique grave.

c) Nous associerons aux deux cas précédents celui d'un ictère d'origine inconnue, s'accompagnant d'anémie grave : ictère congénital prolongé avec anémie.

Guy Fave., né le 8 janvier 1944 avec un poids de 2.800.

L'ictère apparaît au 4^e jour, fonce jusqu'au 10^e jour. A ce moment, à l'âge de 10 jours, le taux de prothrombine est à 100 %.

L'ictère devient intense, verdâtre, la rate n'est pas perceptible, mais le foie est nettement augmenté de volume, les selles sont colorées.

Le fait le plus remarquable est l'anémie progressive :

le 19 janvier	4.350.000
le 21 janvier	3.330.000
le 24 janvier	2.330.000
le 29 janvier	1.650.000

Il n'y a pas d'érythroblastose, la formule leucocytaire est normale. La prothrombine est tombée :

le 21 janvier à	48 %
le 22 janvier à	25 %

Mais cette évolution est indépendante de l'anémie car, après une injection de 10 mg de K. Thrombyl huileux, le taux de prothrombine atteint, puis dépasse 100 %.

13 dosages consécutifs du 23 janvier au 7 mars 1944 montrent la persistance de ce taux à la normale et permettent de porter un *bon pronostic malgré l'état général franchement mauvais*. On peut en particulier affirmer l'intégrité relative de la cellule hépatique.

mars, pour disparaître et guérir (ce qui semble éliminer une atrésie con-
L'évolution confirme ce pronostic (cf. figure 13).

A partir du 1^{er} février, sous l'influence des injections de sang, le nom-
bre des hématies revient à la normale.

L'ictère va diminuer progressivement d'intensité au cours du mois de

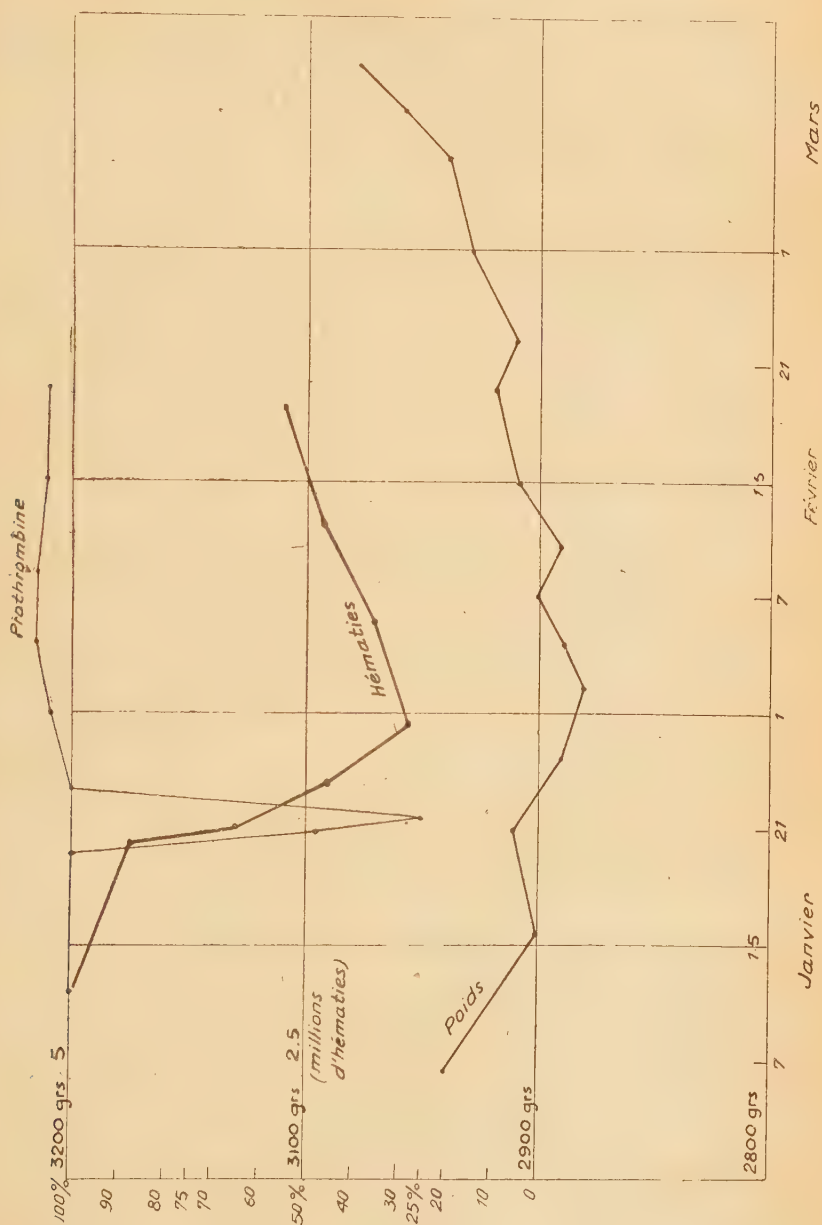


FIG. 13

génitale des voies biliaires d'autant que les selles étaient restées colorées).

L'absence d'infection aiguë, de fièvre, de leucocytose, le BW négatif, la cuti négative, l'hémoculture négative, l'absence d'infection ombilicale, sont autant de signes qui s'opposent au diagnostic d'ictère infectieux et laisse l'étiologie énigmatique.

Ce que nous voulons retenir de cette observation, ce sont les renseignements pronostiques que nous avons tirés de l'étude de la prothrombine.

Nous avons pu plus d'un mois à l'avance, malgré un état général extrêmement grave, affirmer l'intégrité relative du foie et prévoir une issue favorable.

La réponse de la prothrombinémie à la vitamine K semble donc un *test hépatique* précieux.

Ce test, décrit chez l'adulte par KOLLER, nous paraît plus précieux encore chez le nourrisson où les tests d'insuffisance hépatique sont (contrairement à l'adulte) peu nombreux et peu praticables. Le seul test qui ait été employé, celui de la galactosurie provoquée, est d'emploi difficile, il est peu pratiqué chez le nourrisson.

Au contraire, le dosage de la prothrombine par notre microméthode est d'une simplicité extrême et il est facile d'y suivre la réponse à l'injection de la vitamine K.

2° Ictère par atresie congénitale des voies biliaires.

Nous avons observé deux nourrissons suivis par le docteur THIEFFRY, dans le service de notre maître le professeur DEBRÉ.

Premier cas. — Carr. Renée, née le 2 novembre 1943 avec un poids de 4.000. C'est le troisième enfant (les deux premiers sont normaux).

L'ictère débute au 3^e jour avec des selles décolorées, ictère jaune franc; le foie est gros et dur, la rate nettement palpable, le BW est négatif chez les parents et l'enfant.

L'enfant présente une bonne courbe de poids et, à l'âge de 4 mois où nous l'examinons, l'état général excellent contraste avec l'importance de la coloration des téguments. Le pannicule adipeux est normal, l'enfant est gai. Le 25 février 1944, le *taux de prothrombine* = 100 %; pas d'hémorragies.

L'intervention exploratrice montre une aplasie totale des voies biliaires, l'enfant est repris par sa famille et il est impossible de faire de nouveaux dosages. On apprend qu'il est mort après un syndrome hémorragique, quelques semaines plus tard.

Deuxième cas. — Rond. Anne-Marie.

L'ictère débute le 4^e jour de la vie, fonce pendant le premier mois pour devenir intense, verdâtre. Le foie est gros, lisse, régulier, la rate palpable. On ne note pas d'hémorragies. La résistance globulaire est peu modifiée (6 — 3,4) BW et Kahn sont négatifs. La bilirubine directe est de 70 unités Van den Bugh, la bilirubine indirecte de 36 unités Van den Bugh. La courbe pondérale est stationnaire depuis quinze jours. Le dosage de prothrombine, le 17 mars 1944, à l'âge de 2 mois, donne un *taux de* 52 %.

L'intervention montre là aussi une absence complète de voies biliaires

extra-hépatiques et l'enfant meurt quelques jours plus tard sans que nous ayons eu l'occasion de faire de nouveaux dosages.

Les résultats de l'examen histologique sont les suivants : sclérose intense du type cholestatique avec dégénérescence cellulaire localisée au contact des blocs biliaires. Les deux cas présentent un aspect très voisin. (Prof. FAVRE, de Lyon.)

A ces deux observations nous pouvons ajouter deux nouvelles observations toutes récentes :

Observation n° 3. — C'est l'observation d'un enfant suivi depuis le 10^e jour de la vie par notre maître M. LELONG et son assistant M. ROSIER.

Pasc. Hélène est née le 2 septembre 1944, à 8 mois 1/2, avec un poids de 2.200. Elle présente dans les jours qui suivent la naissance un ictère progressif.

Le 15 septembre 1944, l'ictère est foncé, la température normale, le foie est gros, la rate très légèrement augmentée de volume, elle ne sera plus perceptible les jours suivants.

Les hématies sont au nombre de 4 millions.

On trouve des pigments en abondance dans les urines.

Les selles sont totalement décolorées.

Le taux de prothrombine est de 24 %.

Le 16 septembre, le taux tombe au-dessous de 10 %.

Mais le 18 septembre, à l'âge de 16 jours, il revient à la normale.

Le 19 septembre, le foie est gros et ferme, le taux de bilirubine dans le sang est de 800 milligrammes. La recherche de stercobiline dans les selles est négative le 16 septembre, positive le 19 septembre.

Le poids augmente, l'enfant prend quotidiennement 20 à 30 grammes. La radio du squelette est normale, on ne trouve aucun signe clinique ni sérologique de syphilis.

Le 13 octobre, la courbe de poids qui, jusque-là, avait été très satisfaisante, amorce une chute de 100 grammes. Le taux de prothrombine est toujours à 100 %.

Mais la chute de poids s'accroît et en deux jours l'enfant perd 225 grammes.

Un nouveau dosage pratiqué le 18 octobre, alors que la courbe de poids se redresse, donne un taux de 10 %.

Observation n° 4. — Nous venons enfin d'observer dans le service de notre maître le professeur DEBRÉ un nourrisson présentant le tableau complet d'une atresie congénitale des voies biliaires.

Vinc. Danielle est le troisième enfant d'une famille où les deux aînés sont en bonne santé et n'ont pas présenté d'ictère à la naissance.

Née à terme avec un poids de 3.850 grammes, elle est jaune depuis le surlendemain de sa naissance. Il s'agit là d'un ictère apyrétique, progressif, avec selles décolorées, la rate est normale, le foie est gros. Tels sont les signes constatés le 16 octobre 1944 à l'âge de un mois et demi.

On note une tendance hémorragique très nette, au niveau des points de piqûre, une simple scarification du talon nécessite un pansement compressif pour arrêter le saignement qui reprend spontanément 24 heures après.

L'enfant est amené par ses parents non pas à cause de son ictère qui ne semble guère les inquiéter, mais parce qu'il a présenté les jours précédents une chute de poids de 250 grammes, par suite de troubles digestifs avec vomissements répétés.

Le dosage de prothrombine pratiqué le 16 octobre, après cette chute de poids, donne un *taux de 23 %*.

Début d'hémolyse 2,8, fin d'hémolyse 5,8. On note des pigments abondants dans les urines, le cholestérol sanguin est très élevé : 3 gr 50. Le temps de saignement est de 4 minutes et demi.

On ne trouve aucun signe clinique ou sérologique de syphilis.

Trois jours après son entrée, l'enfant avait repris 225 grammes.

Un nouveau dosage de prothrombine montre que le taux est remonté à 60 %.

L'enfant sort sur la demande de ses parents.

COMMENTAIRES

Ces chiffres, les uns normaux, les autres abaissés peuvent sembler en contradiction. Comment comprendre même, que la prothrombine puisse, dans le cas n° 1, conserver un taux normal, alors que depuis plusieurs mois la bile n'arrive plus dans l'intestin et que chez l'adulte un ictère par occlusion prolongée suffit à déterminer une hypoprothrombinémie? De même chez le chien, une fistule biliaire expérimentale provoque la chute de la prothrombine.

Pour interpréter ces faits, nous nous reporterons d'abord à un intéressant travail de GASSER (144) sur les variations de la prothrombine dans les atrésies congénitales des voies biliaires.

L'hypoprothrombinémie a été décrite dans ces ictères et GASSER relève les observations de FANCONI, QUICK, QUICK et GROSSMAN, WATKIN et WRIGHT, WOLFF, auxquelles il ajoute une observation de PLUM, auxquelles nous pouvons ajouter 2 de nos cas.

En regard de ces 9 observations avec prothrombine abaissée, GASSER cite 3 observations où la prothrombine reste normale (celles de FANCONI, de QUICK, de QUICK et GROSSMAN) nous pouvons y ajouter notre cas n° 1.

Tous les auteurs ne manquent pas de noter que dans les dernières observations il est remarquable que l'hypoprothrombinémie du nouveau-né puisse se corriger malgré l'absence de sels biliaires dans l'intestin.

FANCONI pense que la stase biliaire à elle seule ne suffit pas à modifier le taux de prothrombine et qu'il faut une lésion surajoutée de la cellule hépatique sous forme de cirrhose biliaire.

GASSER pense que l'atteinte de la cellule hépatique renforce certes l'hypoprothrombinémie, mais qu'un trouble isolé de l'absorption intestinale serait suffisant.

A ce propos, il reprend les expériences de WALLGREN sur la *résorption des graisses chez le nourrisson*.

Ces expériences nous paraissent capitales pour comprendre les discordances apparentes entre les taux de prothrombine obtenus dans les ictères congénitaux :

WALLGREN étudie le bilan des graisses chez des nourrissons atteints d'atrésie congénitale des voies biliaires pendant des périodes de trois jours consécutifs situés à la septième, dixième et treizième semaine de la vie.

Les résultats sont les suivants :

Les troubles d'absorption intestinale des graisses varient avec l'état général, l'existence ou non d'altérations digestives, enfin avec la durée de la cholémie. Par contre, la qualité de la graisse absorbée (lait maternel ou lait de vache) ne joue pas un rôle direct.

Un nourrisson normal assimile environ 80 % de la graisse alimentaire; chez les nourrissons atteints d'atrésie congénitale, WALLGREN trouve dans la première période de trois jours une absorption de 75,8 %, donc très satisfaisante, et la vitamine K liposoluble est sûrement absorbée; il n'est donc pas étonnant que l'hypoprothrombinémie physiologique se répare dans les délais normaux.

Mais dès qu'il existe une dyspepsie avec chute pondérale, la résorption des graisses diminue considérablement et WALLGREN à la deuxième période ne trouve plus que 25,7 %; il est naturel que dans ces cas la vitamine K soit elle-même absorbée en quantités insuffisantes et que le taux de prothrombine baisse.

Dans la troisième période, si l'enfant a conservé une bonne courbe pondérale, on trouve encore une absorption qui peut être de 67,2 %, suffisante, même à cette période tardive, pour assurer la synthèse de la prothrombine.

Ces faits expliquent bien la rareté de la diathèse hémorragique au cours de l'évolution de l'ictère; tant que l'absorption des graisses est suffisante, la prothrombine reste normale (c'était bien le cas de notre observation n° 1 où la croissance et le pannicule adipeux demeuraient normaux). De même dans la sprue, malgré le déficit en graisses, on ne voit que très rarement une hypoprothrombinémie et seulement dans les formes graves (KOLLER).

Ainsi l'absorption des graisses et par conséquent de la vitamine K naturelle peut se faire même en l'absence de bile, *mais il s'agit d'un équilibre précaire*, susceptible d'être brutalement rompu par une dyspepsie. Il s'y ajoute de plus des lésions hépatiques et WOLFF a montré qu'au bout de quelques mois la cirrhose biliaire ou cholestastique est constante. *L'hypoprothrombinémie est donc inéluctable à un stade tardif de l'évolution. On obtiendra donc des taux différents selon la tolérance et le stade évolutif de la maladie.*

Dans notre observation 2, l'état général commence à décliner et la chute de la prothrombine a fait son apparition.

Mais ce sont nos observations 3 et 4 qui sont les plus éloquentes. Nous voyons, en effet, dans l'observation n° 3, un taux de prothrombine abaissé, à l'âge de 13 et 14 jours, qui revient à la normale, malgré l'absence de bile dans l'intestin; le taux de 100 % se maintient jusqu'à l'âge de 6 semaines. A ce moment, une dyspepsie aiguë avec chute de poids de 400 grammes s'accompagne d'une chute de prothrombine à 10 %.

Dans l'observation 4, après une chute de poids de 200 grammes, la prothrombine a un taux de 23 %. La diététique améliore l'état dyspeptique et l'enfant reprend 225 grammes en trois jours; un nouveau dosage est pratiqué : le taux est maintenant de 60 % (sans qu'on ait institué le moindre traitement vitaminique).

Ainsi dans ces deux cas le *parallélisme entre les courbes de poids*

et de prothrombine est particulièrement saisissant. Lorsque la nutrition est satisfaisante, les graisses sont absorbées, le poids monte. Lorsque survient un trouble dyspeptique, les graisses cessent d'être assimilées, le poids tombe. La vitamine K liposoluble qui, malgré l'absence de sels biliaires, était absorbée en quantité sans doute minime mais suffisante, cesse d'être absorbée, et le taux de prothrombine tombe à son tour.

Ainsi s'expliquent les discordances apparentes entre les différents dosages, selon que l'enfant présente ou non un état de dénutrition. Le facteur essentiel est donc une carence d'absorption intestinale. Certes, un facteur hépatique peut venir s'ajouter à une période terminale, mais longtemps une cirrhose cholostatique peut exister sans chute du taux de prothrombine, ainsi qu'en témoigne notre première observation. Ce facteur hépatique nous semble donc accessoire et inconstant dans la pathogénie des hypoprothrombinémies par atrophie congénitale des voies-biliaires.

Retenons de ces données qu'on ne doit pas chez ces malades pratiquer de laparotomie exploratrice, sans dosage préalable de la prothrombine, ou, à défaut de dosage, sans faire une injection pré-opératoire de vitamine K. Nous la conseillons systématiquement pour se mettre à l'abri d'éventuelles hémorragies post-opératoires.

3° Prothrombine et anémies.

Il était naturel de comparer les variations de la prothrombine et celles des éléments figurés du sang.

Nous n'avons trouvé aucun lien entre le taux de prothrombine et le chiffre des hématies, que l'on utilise un dosage de la prothrombine du plasma (méthode de QUICK), ou du sang total (microméthode).

La prothrombine peut être très abaissée avec un nombre normal d'hématies, ou être normale dans les anémies les plus graves. En voici des exemples.

Chez deux jumelles présentant des anémies accentuées, nous avons obtenu les chiffres suivants :

Coll. Jacqueline, née le 23 novembre 1943; poids, 2.000; taille, 44 :	
le 10 décembre 1943 :	4.330.000 Hb : 85 %
le 17 décembre 1943 :	1.980.000 Hb : 65 %
Taux de prothrombine le 17 décembre 1943 :	100 %.
Coll. Liliane, née le 23 novembre 1943; poids, 2.000; taille, 45 :	
le 10 décembre 1943 :	2.910.000 Hb : 70 %
le 14 décembre 1943 :	1.100.000
le 17 décembre 1943 :	1.380.000
Taux de prothrombine le 17 décembre 1943 :	100 %.

Ces deux anémies, sans adénopathie, ni gros foie, ni grosse rate, sans cause pathologique évidente, guérissent complètement. Elles rappellent, malgré leur chronologie un peu différente (puisque l'une d'elle n'apparut qu'au dix-septième jour), l'anémie aiguë et curable du nouveau-né, de LELONG et JOSEPH.

L'absence de parallélisme entre les courbes de prothrombine et

d'hématies apparaît encore avec évidence dans le cas d'ictère grave du nouveau-né déjà étudié. Nous voyons (fig. 14) le croisement des deux courbes.

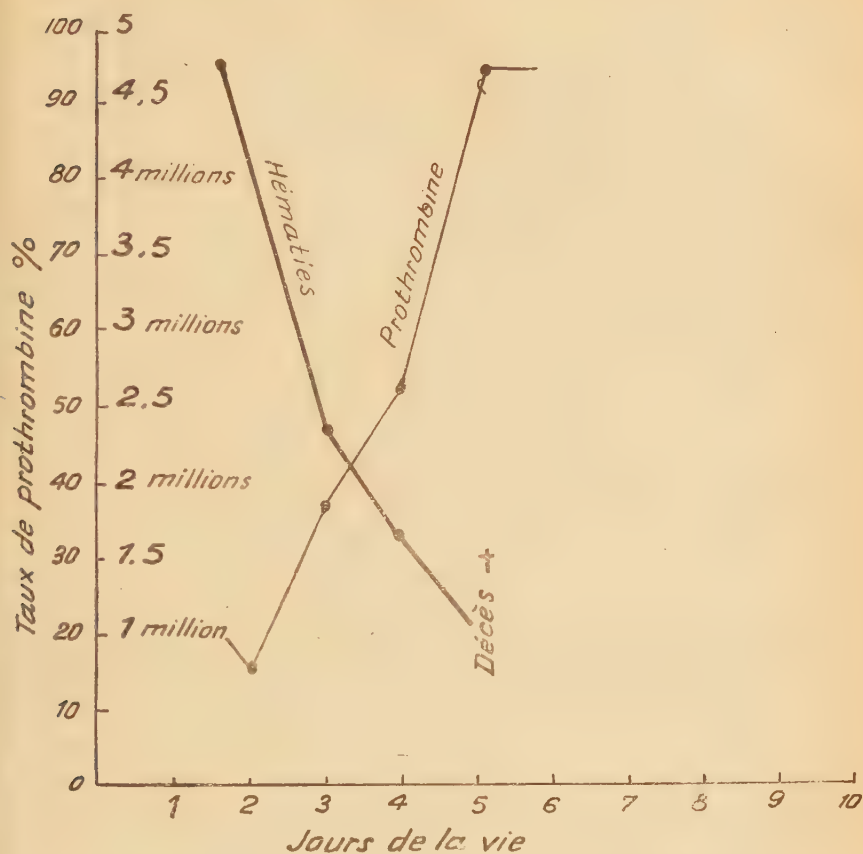


FIG. 14

Nous avons de même un croisement de courbes dans l'observation de Guy Franc. (voir plus haut, fig. 13).

Enfin, nous citerons le cas de Gil... Jean, où l'on vit évoluer une anémie grave, alors que le taux de prothrombine restait à 100 %, anémie qui finit par se réparer sous l'influence des transfusions.

Ce fait qu'hypoprothrombinémie et anémie sont deux troubles pathologiques distincts n'exclut pas leur coïncidence possible. Dans certaines toxi-infections, nous voyons évoluer simultanément hypoprothrombinémie et anémie. C'est le cas d'un enfant inscrit dans le tableau d'ensemble des toxi-infections au n° 7 (Alaz...) et d'un nourrisson hérédosyphilitique (Jarowsk...) qui présentait ictère, anémie et hypoprothrombinémie accentuées.

4° Pachyméningite du nourrisson.

Notre maître, le professeur agrégé M. LELONG, et son assistant A. ROSSIER ont les premiers posé la question des rapports entre la pachyméningite du nourrisson et de la prothrombinémie. Par la méthode de MEUNIER, ils ont en effet, dans trois cas, constaté des déficits importants en prothrombine. Nous n'avons pas eu l'occasion de faire des dosages par une méthode avec thromboplastine, aussi ne pouvons-nous donner d'appoint personnel à ce problème.

Nous nous bornerons à rappeler que la méthode de MEUNIER doit être comparée à d'autres méthodes, qu'il est fort rare de trouver des hypoprothrombinémies chroniques se prolongeant pendant des mois, mais il est fort possible que surviennent des poussées évolutives aiguës à l'occasion desquelles la prothrombine diminuerait brusquement. Des dosages en série seront nécessaires pour conclure.

5° Affections chirurgicales du nourrisson.

a) Nous ne reviendrons pas sur le problème des antrites, qui, rappelons-le, sont en règle asthéniques chez le nourrisson de moins d'un an, et s'accompagnent alors d'hypoprothrombinémie. Nous croyons que ce serait une règle de prudence pour les otorhinolaryngologistes de faire précéder l'*antrotomie* d'une injection préventive de vitamine K, qui mettrait à l'abri des hémorragies au niveau de la plaie d'antrotomie, hémorragies secondaires dont nous avons observé trois cas sur une trentaine d'antrotomies. Nous n'en avons pas observé chez les enfants traités. Notons cependant que cette prophylaxie ne peut être efficace que si l'état de la cellule hépatique permet un retour à la normale du taux de prothrombine.

b) Nous n'avons pas eu l'occasion de pratiquer des dosages dans l'invagination intestinale aiguë du nourrisson et comptons combler cette lacune. Sans doute le taux de prothrombine demeure-t-il normal car l'absorption n'est troublée que peu de temps au niveau de l'intestin.

c) Par contre, nous avons étudié plusieurs cas de *sténose des voies digestives supérieures* : 4 observations de sténose du pylore et 2 observations de sténose duodénale sous-vatérienne.

Sténoses du pylore

Cas	Noms	Age	Durée des vomissements	Hémorragies	Pro-thromb.
1	Doroth.	5 semaines	15 jours	0	100 %
2	Dur.	5 semaines	1 semaine	Moele-na ++	27 %
Après 10 millig. de K. Thrombyl huileux					100 %
3	Vall.	3 semaines	10 jours	0	100 %
4	De Goy.	3 semaines	2 semaines	0	75 %

Nous croyons qu'il faut interpréter ces différents taux de la même façon que dans l'atrésie congénitale des voies biliaires :

Tantôt, et le plus souvent, malgré l'importance de la dénutrition et la suppression d'apport exogène en vitamine K (du lait), la synthèse endogène de vitamine K suffit à la formation de la prothrombine et le taux est de 100 %.

Parfois, l'inanition, le retentissement de celle-ci sur les fonctions intestinales, modifient soit la flore intestinale et sa faculté de synthèse, soit l'absorption intestinale, et la vitamine K arrive au foie en quantités insuffisantes : le taux de prothrombine baisse.

Exceptionnellement, le taux est assez bas pour causer des hémorragies post-opératoires importantes. Si nous n'avons pas trouvé de description de ces hémorragies dans la littérature française, par contre il existe une publication de WALLGREN (*Mschz. Kinderheilk*, 86-32-1941) mentionnant la possibilité d'une diathèse hémorragique dans la sténose du pylore. Notre cas n° 2 en est un exemple remarquable. Le moelena, très important, survient deux jours après la pylorotomie extra-muqueuse, alors que les vomissements persistent. Après une ampoule de K-Trombyl huileux, le taux de prothrombine passe de 27 % à 100 % où il se maintient à 6 dosages successifs, et le moelena cesse.

Malgré la grande rareté de ces faits, il n'est peut-être pas inutile de prescrire une ampoule de vitamine K pour préparer le nourrisson à l'intervention.

Sténoses duodénales : une première observation concerne une enfant née le 25 février 1944 avec un poids de 3.700, Prévu... Marie-Laure. Ce nourrisson présente des vomissements bilieux depuis la naissance; elle est nourrie au sein et perd régulièrement du poids (3.000 à l'âge de six semaines); on note une constipation avec des selles décolorées incomplètement et une conservation de l'appétit.

L'état de l'enfant est encore aggravé par des complications infectieuses qui s'opposent à toute intervention exploratrice (otite, foyer pulmonaire). Deux dosages pratiqués à cette période de sur-infection (ce qui limite beaucoup leur intérêt, puisque les toxi-infections des nourrissons suffisent à déterminer une hypoprothrombinémie) donnent les chiffres suivants :

le 14 avril : 46 %; le 18 avril : 22 %.

Décès le 21 avril; à l'autopsie, l'estomac contient 200 cc environ de liquide sanglant. On trouve une péritonite rétractile enserrant les troisième et quatrième portions duodénales. Rate, foie, rein et surrénales paraissent normaux.

Nous rapprocherons de ce cas celui de : Touch., nourrisson d'un mois, présentant des *vomissements bilieux*. Nous avons trouvé les taux suivants :

le 18 mai 1944 : 42 %; le 26 mai 1944 : 57 %.

Alors que l'état général semblait s'améliorer, que les vomissements étaient devenus moins nombreux et seulement alimentaires, brusquement l'enfant est décédé le 30 mai 1944 pour une raison demeurée inconnue. Les examens radiologique et anatomique ne montrent aucune sténose duodénale.

Il est difficile de conclure sur deux cas, d'autant que le premier est compliqué de surinfection et que le second n'est pas une sténose organique du duodénum. Mais il nous semble qu'aux facteurs éventuels d'hypoprothrombinémie évoqués pour la sténose du pylore s'ajoute ici une absence plus ou moins complète de bile au niveau de l'intestin; aussi l'hypoprothrombinémie doit-elle être plus fréquente que dans la sténose du pylore. Nous l'avons observé dans nos deux observations.

Cette étude des sténoses digestives nous conduit à l'étude des autres syndromes digestifs chroniques du nourrisson.

6° Syndromes de dénutrition grave du nourrisson.

Le *syndrome de dénutrition progressive du premier trimestre* se caractérise par des troubles digestifs, vomissements ou diarrhée, si importants et prolongés que l'enfant ne peut reprendre son poids de naissance. Nous en rapportons trois exemples :

a) Man., né le 6 février 1944, avec un poids de 3.475, présente des vomissements simulant une sténose du pylore. A l'âge de 18 jours, il ne pèse que 2.790 gr. et sa prothrombine est de 55 %.

b) Gill., né le 14 novembre 1943, avec un poids de 3.630. Il est nourri au lait de vache et pèse à 16 jours 3.420 et, à l'âge d'un mois, 2.910 gr. On note des vomissements et de la diarrhée. L'examen viscéral est négatif : oreilles normales, BW négatif, pas de bacille diphtérique. On note une richesse toute particulière des selles en graisses neutres apparaissant au microscope sous forme de vastes flaqes réfringentes, environ dix fois plus nombreuses et étendues qu'il n'est normal. Les taux de prothrombine furent les suivants :

17 décembre 1943 .	52 %
3 mgr de K. Thrombyl huileux I.M.	
18 décembre 1943 .	100 %
20 décembre 1943 .	70 %
21 décembre 1943 .	30 %
3 mgr de K. Thrombyl huileux per os.	
22 décembre 1943 .	52 %
Mort le 23 décembre.	

c) Colet. Anne-Marie, née le 3 janvier 1944, avec un poids de 3.250. L'enfant perd régulièrement du poids depuis la naissance.

Au 5^e jour : 3.140; au 18^e jour : 2.700.

Le 21 janvier (au 18^e jour), le taux de prothrombine est de 10 %. On note un moelena microscopique. Savons et graisses semblent en quantité normale dans les selles (mais on sait combien l'examen microscopique constitue une appréciation grossière). Le 22 janvier, après 10 milligrammes de K. Thrombyl huileux intra-musculaire, la prothrombine remonte à 100 %; le poids remonte à partir du 23 janvier et l'enfant sort guérie.

De ces trois observations de dénutrition primitive d'étiologie imprécise, mais qui semble *digestive*, nous pouvons rapprocher toutes

les affections datant de la période néo-natale et qui s'opposent à la remontée normale de la courbe de poids.

Tels sont les cas de Brot..., de Charb..., de Nicol. . qui concernent des hémorragies méningées, et où, nous l'avons vu, les taux de prothrombine restent abaissés après le dixième jour (21 %, 25 % et 15 %).

Telles sont aussi les observations de :

Ruff..... Septicémie à staphylocoque avec 37 % au 15^e jour;
Pouss..... Septicémie avec 12 % au 16^e jour;
Vinc..... Syndrome cholériforme avec 30 % au 15^e jour.

Dans tous les cas, on constate que lorsqu'un nourrisson présente une courbe initiale descendante et ne reprend pas son poids dans les délais habituels, le taux de prothrombine demeure anormalement bas.

Dans tous les cas, la dénutrition progressive *s'est installée dès la naissance, sans intervalle libre de bonne santé.* Tout se passe comme si l'hypoprothrombinémie physiologique de la naissance ne se répare pas et se prolongeait de façon pathologique.

Les troubles digestifs, qu'ils soient essentiels ou manifestement secondaires, entraînent une désassimilation et troublent l'absorption intestinale de la vitamine K. Il s'y ajoute, dans les formes habituelles qui sont secondaires à une infection grave, des troubles hépatiques qui rendent l'hypoprothrombinémie vitamino-résistante.

L'*athrepsie* peut être, dans les premiers mois, l'aboutissant du précédent syndrome. Mais si nous avons en vue le syndrome chronique où le poids reste stationnaire pendant des mois, les résultats sont différents.

Nous avons observé un cas typique d'*athrepsie* du type Parrot (Marasmic baby des auteurs américains).

Candr. Daniel, né avec un poids de 3.650 gr, n'a jamais repris son poids de naissance. A l'âge de dix mois, il pèse 3.500 gr. Cet état est compliqué d'infections chroniques cutanées, pulmonaires, otitiques. Mises à part des périodes de vomissements et de diarrhée, les selles sont normales, mais la tolérance digestive est mauvaise. D'innombrables examens, pratiqués en vue de trouver une étiologie, sont restés négatifs. Tous les essais diététiques restèrent impuissants et l'enfant meurt à l'âge d'un an, sans avoir repris son poids de naissance. Nous avons, chez cet enfant, dosé deux fois la prothrombine et trouvé deux fois 100 %.

Nous rapprocherons de cette observation d'*athrepsie* essentielle deux exemples un peu différents d'*athrepsie* :

Le Duig., poids de naissance 2.000. A l'âge de 18 mois, l'enfant présente une hypotrophie remarquable et pèse 4.200. On ne note pas de diarrhée, mais des vomissements alimentaires avec hématoméses périodiques. L'origine de ces hématoméses est restée inconnue. Plusieurs dosages de prothrombine donnent des taux de 100 %.

Nic. Marie, âgée de 2 ans et demi, présente une hypotrophie remarquable en rapport avec une absence congénitale du poumon gauche;

elle ne pèse à 2 ans et demi que 3.500 gr. Son taux de prothrombine est de 100 %.

Ces trois observations nous confirment dans l'opinion qu'il *n'existe pas de prothrombinopénie chronique*.

Les chutes de prothrombine s'observent dans des syndromes évolutifs évoluant vers la mort ou la guérison. S'ils passent à la chronicité, la prothrombine reste à un taux normal.

VARIATIONS DE LA PROTHROMBINE DANS L'ENFANCE

(après l'âge de 2 ans)

D'emblée, insistons sur la *grande rareté* de l'hypoprothrombinémie passé l'âge du nourrisson.

Alors que nous avons relevé 72 cas d'hypoprothrombinémie du nourrisson, dans le même temps, nous n'avons observé (en dehors des affections hépatiques) qu'un seul cas d'hypoprothrombinémie chez l'enfant.

Il concernait un enfant de 3 ans : Baeh... Alain, qui présentait un syndrome de pneumococcie avec réaction péritonéale, vomissements et diarrhée, température à 40°, réaction méningée discrète, mais prostration marquée. L'hémoculture était négative; un foyer pneumococcique du sommet droit permettait le diagnostic.

La prothrombine à 22 % remonte progressivement sous l'action de la vitamine K, à 58 % le surlendemain et 100 % quatre jours après; l'enfant guérit.

Le très jeune âge de l'enfant permet peut-être d'assimiler ce cas aux syndromes toxi-infectieux du nourrisson. Il est en tout cas resté isolé et trois autres dosages pratiqués, lors de pneumonies franches, nous donnèrent des chiffres normaux.

Cette observation mise à part, nous n'avons pas rencontré chez l'enfant de plus de deux ans de taux de prothrombine abaissés. Nous avons étudié le taux de prothrombine chez des enfants atteints de :

- 1° affections digestives;
- 2° ictères;
- 3° maladies contagieuses de l'enfance;
- 4° maladies hémorragipares.

1° Affections digestives.

Nous rappellerons les observations de sprue, de maladie cœliaque dues à PLUM, à FANCONI; les observations de syndromes chirurgicaux, fistules jéjunocoliques, résections intestinales étendues, dérivations intestinales, etc..., dues à BUTT, SNELL et OSTERBERG; les observations de colites ulcéreuses; une observation de typhoïde grave avec hypoprothrombinémie légère (LÉTARD).

Dans ces observations, on a pu mettre en évidence une hypoprothrombinémie en rapport avec un trouble de l'absorption intesti-

nale et expliquer et traiter certaines des hémorragies post-opératoires tardives.

Mais ce serait une erreur de croire que de telles hypoprothrombinémies sont fréquentes; en additionnant toutes les observations de toute la littérature, on ne dépasserait pas la douzaine. Il s'agit donc là d'une pathologie d'exception et la plupart des colites ulcéreuses, des dérivations intestinales, etc., s'accompagnent d'un taux normal de prothrombine.

Anorexie mentale : nous avons observé deux cas d'anorexie mentale chez des enfants de 2 ans 1/2 (GRIFF) et de 2 ans (ROBIN).

Dans les deux cas, l'amaigrissement considérable atteignait 50 %; le taux de prothrombine était normal : 100 %.

Mégadolico-colon : deux cas également :

Delass., 11 ans, avec troubles importants du transit; prothrombine = 100 %.

Demorr., 14 ans, troubles discrets du transit; prothrombine = 100 %.

Tuberculose entéro-péritonéale :

Mengh. Anna, 11 ans, amaigrissement considérable, diarrhée continue; prothrombinémie = 100 %.

Le dosage des protéines du sang donna les chiffres suivants :

Sérine 12 gr.

Globuline 32 gr.

La prothrombine étant attachée aux globulines du plasma, il est intéressant de noter que, malgré l'hyposérinémie importante, le taux des globulines et le taux de prothrombine sont normaux. Il serait intéressant peut-être de suivre les variations de la prothrombine dans les affections s'accompagnant de variations des globulines (myélomes par exemple).

En définitive, chez l'enfant comme chez l'adulte, les affections digestives chroniques ne retentissent qu'exceptionnellement sur le taux de prothrombine, dont la fixité est remarquable. Seules, les exclusions très étendues, les lésions très profondes de l'intestin, peuvent s'opposer à l'absorption intestinale et parfois retentir sur la prothrombinémie.

2° Ictères.

Nous avons examiné 4 ictères du grand enfant :
3 cas d'ictère catarrhal typique bénin :

Bron..., Jacques, 7 ans; Pr. = 100 %; Raym..., 8 ans; Pr. = 100 %; Raul..., 12 ans; Pr. = 100 %.

Ainsi, malgré l'hépatite que suppose l'existence d'un ictère catarrhal, la synthèse de la prothrombine n'a pas été troublée.

Ajoutons un quatrième cas plus récent : Trom..., 10 ans. Dosage au troisième jour de l'ictère; Pr. = 100 %.

D'autre part, un cas de subictère chez un enfant de 13 ans, Trex... Lucien, porteur d'un gros foie et d'une grosse rate. Le diagnostic supposé est celui de cirrhose anascitique hypersplénomégalique avec subictère (on retrouve en effet des antécédents d'ascite non tuberculeuse quatre ans auparavant).

La prothrombinémie est normale = 100 %.

L'épreuve de galactosurie provoquée donne les chiffres suivants :

I : 1,64, II : 0, III : 0,76, IV : 0,84.

Tout récemment, nous avons observé trois cas d'affections hépatiques sans ictère à l'hôpital des Enfants-Malades, s'accompagnant d'hypoprothrombinémie : Hautsi... Paulette, 8 ans, hépatomégalie considérable au cours d'une maladie de Still (Prothrombine = 24 %). Fish..., 11 ans, amylose hépatique (Pr. = 45 %). Mari..., 13 ans, polysérite tuberculeuse avec très gros foie (Pr. = 47 %).

Ictère hémolytique : BANOS (50) cite une observation hollandaise de GERITS et GROEN, d'ictère hémolytique avec taux de prothrombine normal. L'auteur étudie de son côté une famille de 10 personnes dont 7 présentent des stigmates de maladie hémolytique. Quatre enfants avaient un temps de prothrombine allongé. Il attribue ce fait à une atteinte hépatique légère.

Nous ne possédons pas sur ce chapitre d'observation personnelle.

3° Maladies infectieuses de l'enfance.

Ce chapitre n'a pu être développé du fait de l'évacuation provisoire des services de contagieux des Enfants-Malades.

Nous ne pouvons que citer deux dosages de prothrombine dans la scarlatine : taux normaux.

Dans la *diphtérie*, il est intéressant de rechercher si les troubles hémorragiques si fréquents de la crase sanguine s'accompagnent d'hypoprothrombinémie. Nous avons mesuré le taux de prothrombine au décours de 7 diphtéries communes : prothrombine = 100 % ; et deux cas de *diphtérie maligne* à forme hémorragique. Ces deux cas concernent des enfants hospitalisés à l'hôpital Trousseau. Voici le résumé des observations qu'a bien voulu nous fournir notre ami Paul CASTAIGNE, avec 10 cc. de sang citraté :

Bell., garçon de 7 ans, est malade depuis une semaine. Des fausses membranes énormes envahissent toute la gorge, très putrides. On note un syndrome toxique sévère avec hémorragies buccales, cuti-hémorragique, halos hémorragiques aux points de piqure, purpura de la face; l'urée est à 0,45.

Prothrombine = 100 % (méthode de QUICK).

Malgré 60.000 unités de sérum, syncortyl, adrénaline, strychnine et acide ascorbique, l'évolution se termine par la mort.

Gaill., fille de 9 ans. Début il y a une semaine par des fausses membranes très extensives, coryza séro-hémorragique, hémorragies gingi-

vales, hématomes aux points de piqûre. Malgré 50.000 unités de sérum, adrénaline, acide ascorbique, pressyl, l'évolution est fatale.

Prothrombine = 100 % (méthode de QUICK).

Ces cas sont trop peu nombreux pour conclure; nous pouvons cependant affirmer que dans les deux diphtéries malignes que nous avons examinées, le syndrome hémorragique n'était pas en relation avec un déficit de prothrombine.

Si l'on se reporte à l'article récent et très documenté de FRANK (120), on remarque dans les diphtéries, surtout dans leurs formes malignes, une diminution des plaquettes, un allongement du temps de saignement et surtout une diminution de la résistance capillaire qui tombe à des taux extrêmement bas (moins de 5 cm de mercure). C'est cette fragilité capillaire qui est responsable du purpura spontané à forme pétéchiale fréquent dans les diphtéries malignes, et qui ne se voit jamais dans les hypoprothrombinémies.

En conclusion, les diphtéries malignes hémorragiques ne semblent pas relever du traitement par la vitamine K, puisque le taux de prothrombine semble normal, mais plutôt par la vitamine P (beaucoup plus efficace que l'acide ascorbique qu'on a coutume de donner).

Nous comptons poursuivre une étude parallèle de la prothrombine et de la résistance capillaire dans les syndromes hémorragiques des maladies infectieuses, étude qui fera l'objet de publications ultérieures.

4° Maladies hémorragiques.

Nous avons mesuré la prothrombine chez 21 sujets présentant des manifestations hémorragiques variées réunies dans le tableau suivant :

Ainsi, dans 21 syndromes hémorragiques, la plupart *cliniquement primitifs*, le *taux de prothrombine était normal*, c'est-à-dire que les purpuras, les hémophilies, les épistaxis isolées, ne se sont jamais accompagnés d'hypoprothrombinémie. Les hémorragies par hypoprothrombinémie nous apparaissent donc toujours comme liées à un syndrome pathologique déjà en évolution, qu'elles soient secondaires à une atteinte hépatique manifeste, ou qu'elle soit un élément d'une toxicose du nourrisson.

Il est donc superflu, voire illogique, de traiter sans dosage préalable un syndrome hémorragique cliniquement primitif, et *a fortiori* avec taux de prothrombine normal.

Signalons néanmoins que des cas d'amélioration ont été signalés dans des purpuras; ceci est dû sans doute à l'action de la vitamine K sur la résistance capillaire.

Rapprochons les résultats publiés par VAGUE dans le traitement de la recto-colite hémorragique (346) et qui demandent à être confirmés.

A. ROSSIER a rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux du 28 janvier 1944 une observation d'hémorragie méningée juvénile coïncidant avec un allongement du rapport de MEUNIER; ce rapport revenait à la normale avec un traitement par la vitamine K.

Cas	Noms	Age	Nature hémorragie hémorragies	Cause	Pr.
1	Le Duig .	2 ans	Hématém. périod.	?	100 %
2	Christ. . .	6 ans	Hématomes. Hémarthroses.	Hémophilie.	100 %
3	Thir. . . .	12 ans	Hémorragie ménin- gée récidivante.	?	100 %
4	Paul Oliv.	6 ans	Epistaxis périodiq.	Cause locale?	100 %
5	Ren.	2 ans	Pétéchies.	Purpura.	100 %
6	Ener. . . .	14 mois 1/2	Hémorrag. du frein de la langue.	Hémophilie.	100 %
7	Toudj. . . .	15 ans	Epistaxis isolée.		100 %
8	Raoul. . . .	2 ans	Pétéchies.	Purpura.	75 %
9	Roessl. . .	7 ans	Hématuries.	Néphrite héma- turique.	100 %
10	Guill. . . .	5 ans	Hématuries.	Néphrite héma- turique.	100 %
11	Ram.	13 ans	Hémogénie, splé- nectomie, réci- de d'hémorragies.	Hémogénie.	100 %
12	Cout. . . .	5 ans	Epistaxis, moelena, gingivorragies.	Leucémie aiguë.	70 % et 75 % 100 %
13	Nourr. . .	15 ans	Epistaxis périodiq.		
14	Gill.	14 ans	Epistaxis.	Invasion scarla- tine.	100 %
15	Hain. . . .	12 ans	Ecchymoses.	Hémophilie.	100 %
16	Thil.	2 ans	Epistaxis.		100 %
17	Mauch. . .	4 ans	Hémorragies bucc.	Leucémie aiguë.	100 %
18	Subing. . .	5 ans	Epistaxis.	Mononucléose infectieuse.	85 %
19	Ler.	4 ans	Hémorragie bucc.	Hémophilie.	100 %
20	Jacquem..	3 ans	Ecchymoses.	Hémophilie.	80 %
21	Ram.	6 ans	Ecchymoses.	Leucose.	100 %

Prothrombine chez l'adulte

Nous n'avons pas l'intention d'approfondir ce chapitre qui dépasse le cadre de notre travail et nous renvoyons aux multiples publications concernant l'étude de la prothrombine dans la pathologie de l'adulte.

Nous nous bornerons à résumer les différentes causes d'hypoprothrombinémie observée chez l'adulte, pour servir de comparaison avec les hypoprothrombinémies étudiées chez le nouveau-né et le nourrisson.

Les affections hépatiques furent les premières considérées et restent la cause de loin la plus importante.

Il faut distinguer deux sortes d'affections hépatiques :

- *Les occlusions biliaires prolongées* : l'acholie s'oppose à la résorption des graisses et en particulier de la vitamine K naturelle liposoluble qui nécessite des sels biliaires (avitaminose K d'absorption).
- *Les hépatites* avec atteinte profonde de la cellule hépatique d'origine toxique ou infectieuse (cirrhose, ictères graves...); ici l'utilisation de la vitamine K et la synthèse de la prothrombine sont devenues impossibles (avitaminose K d'assimilation).

Ce schéma n'est d'ailleurs pas rigoureux, une hépatite légère ou parcellaire peut ne pas s'accompagner de chute de prothrombine (ictère catarrhal bénin), un ictère par occlusion peut conserver pendant des mois une prothrombine normale, il en est de même dans les cirrhoses.

Ce problème est compliqué également par la fréquence des formes mixtes, les occlusions biliaires prolongées finissent par retentir sur la cellule hépatique et l'on est alors en présence d'une carence mixte d'absorption et d'utilisation.

Ceci explique les divergences de résultats dans des affections qui, cliniquement, paraissent semblables.

Le diagnostic entre ces deux variétés d'hypoprothrombinémie peut être fait par l'étude de la réponse du taux de prothrombine à l'administration de vitamine K par voie parentérale, c'est le test d'insuffisance hépatique de KOLLER dont nous avons déjà parlé.

Une partie des hémorragies des hépatiques relève donc d'une hypoprothrombinémie et il est de règle, avant toute intervention chez ces malades fragiles, de faire un dosage de prothrombine.

Le traitement par la vitamine K à doses suffisantes fait partie maintenant du traitement pré-opératoire de tout hépatique.

Les autres causes d'hypoprothrombinémies sont chez l'adulte moins bien connues et beaucoup plus rares.

Nous ne reviendrons pas sur certaines affections déjà étudiées à propos de la pathologie infantile et qui sont les affections intestinales médico-chirurgicales pour passer en revue un certain nombre d'affections où des dosages systématiques ont pu parfois révéler une chute de la prothrombine.

1° *Tuberculose pulmonaire.*

Plusieurs études sont consacrées à la prothrombinémie du tuberculeux pulmonaire. BAUER (46) trouve, chez 30 malades, une hypoprothrombinémie dans 6 cas, curable par la vitamine K. Ces cas épisodiques d'hypoprothrombinémie sont rapportés par l'auteur à des lésions hépatiques.

Chez 10 malades ayant des hémoptysies, 5 avaient une hypoprothrombinémie. Dans 4 de ces cas, la thérapeutique ramena la prothrombine à la normale (dans 2 cas elle arrêta les hémoptysies, tandis que dans les 2 autres l'hémorragie persista).

SCOZ (324) commente l'opinion de HASSELBACH qui dénie toute participation de l'hypoprothrombinémie aux hémoptysies des tu-

berculeux, il trouve au contraire une hypoprothrombinémie fréquente et même intense dans 20 % des cas. Il conseille l'emploi de vitamine K et C dans les hémoptysies.

2° Nous avons déjà cité les observations trop peu nombreuses de *rectolites hémorragiques* et dénuées de valeur en l'absence de dosages de prothrombine (346).

De même un cas isolé de spirochétose hémorragique (233 bis) avec hématomèse importante a été amélioré par la vitamine K; il s'agit là encore de publication non contrôlée par des dosages;

3° Toujours sans dosages sont les observations d'*hémorragies réti-niennes* publiées en France et à l'étranger et améliorées par la vitamine K (Burch. Meade 56);

4° DIETZ (104) publie 6 cas de *méno-métrorragies juvéniles* qui auraient guéri par le traitement par la vitamine K;

5° KARK et LOZNER (177) publient 4 observations d'*avitaminose K d'apport* chez l'homme. Ces observations, auxquelles nous avons maintes fois fait allusion, se rapportent à des cas pathologiques complexe puisque 3 de ces sujets étaient syphilitiques et le quatrième alcoolique. De plus, ces 4 malades présentaient un déficit marqué en acide ascorbique dans le sang et l'un d'eux présentait des signes manifestes de pellagre.

Mais aucune observation d'*avitaminose K d'apport isolée et indiscutable n'a jamais pu être publiée*, et ce fait est compréhensible puisque l'homme, comme tous les mammifères, possède une source endogène de vitamine K. Ce sont les bactéries intestinales qui font la synthèse de la vitamine K et suppléent à l'apport alimentaire;

6° W. ADAMS (30) étudie expérimentalement l'action des *rayons X* sur le taux de prothrombine :

Ni l'administration de petites doses, ni celle de doses élevées (600 r) n'ont pu provoquer de modifications de prothrombine chez le lapin femelle. D'où l'on peut conclure que les modifications de la coagulation, parfois observées après irradiation, ne sont pas dues à des modifications du taux de prothrombine;

7° VON KAULLA (175) signale encore de nombreuses causes d'hypoprothrombinémie chez l'adulte. Ce seraient les affections suivantes :

Périartérite noueuse, lupus disséminé, anémie pernicieuse, cholécystectomie..., etc.

Il signale que la narcose entraînerait une hypoprothrombinémie passagère que les interventions abdominales, surtout dans le voisinage du foie, seraient suivies d'une chute du taux de prothrombine qui atteindrait son point le plus bas le troisième jour et qui se compenserait lentement.

On retrouverait ces hypoprothrombinémies mêmes dans des interventions faites à distance du foie (hernie — goître).

A la lecture de ces travaux de von KAULLA, on ne peut manquer d'être impressionné par la multiplicité des causes d'hypoprothrombinémie énumérées.

Il serait intéressant de connaître le détail des statistiques sur lesquelles s'appuie l'auteur. Lorsque l'on examine les courbes fournies

et le taux de prothrombine, on est frappé par la discrétion de ces hypoprothrombinémies qui s'échelonnent entre 50 ou 75 % et 100 %. Les écarts nous semblent bien minimes pour s'aventurer à construire une pathologie nouvelle car, ou bien la méthode de LEHMANN modifiée que l'auteur emploie (et dont nous n'avons pas trouvé description) est trop peu sensible pour que ces variations aient la moindre valeur, ou bien cette méthode est très sensible et risque de détecter des variations si fines qu'elles sortent du domaine de la pathologie.

Personnellement, en utilisant la méthode de QUICK nous n'avons jamais tenu compte des taux de prothrombine situés entre 70 et 100 %. Nous n'avons retenu que les taux indiscutables, inférieurs à ce chiffre et dans l'ensemble inférieurs à 50 %, pour oser donner des conclusions nouvelles.

LA VITAMINE K

La seconde partie de cet ouvrage est consacrée à la vitamine K. Nous traiterons rapidement l'aspect chimique de cette question qui n'est pas de notre ressort pour insister sur les applications pratiques de la thérapeutique par la vitamine K.

Nature chimique de la vitamine K

Par purification de plus en plus poussée des extraits de substances naturelles à activité anti-hémorragique, les chimistes scandinaves et américains ont pu isoler la vitamine K.

La première préparation active, due à DAM, était obtenue à partir de poudre d'épinards.

Une seconde préparation plus active est obtenue par ALMQUIST et STOKSTAD (7) à partir de l'alfalfa. C'est une huile active à la dose de 2 milligrammes par kilo de poids corporel.

A partir de cet extrait, ALMQUIST (3), THAYER, MAC CORQUODALE, BINKLEY et DOISY (332-333-334) obtiennent un *produit cristallisé, hydrocarbure saturé* de poids moléculaire élevé. Cette substance incolore liposoluble, résistante à la chaleur, était rapidement détruite par les alcalis et s'altérait à la lumière solaire.

La *synthèse des naphtoquinones* constitue la dernière étape : MAC KEE, BINKLEY, MAC CORQUODALE, THAYER et DOISY (227-228) isolent deux substances : les vitamines K1 et K2. La première, la plus active, provenait de l'alfalfa; la deuxième, moins active, de la chair de poisson putréfié. Leur structure chimique comportait un noyau identique de naphtoquinone.

Or, on connaissait déjà un pigment isolé par ANDERSON et NEWMAN (12) du bacille de Koch qui était le phtiocol. Ce pigment, qui est le 3-hydroxy-1,4 naphtoquinone, possède des propriétés antihémorragiques puissantes chez le poulet (ALMQUIST et KLOSE).

Utilisé en clinique humaine, son efficacité n'est pas douteuse (SMITH, ZIFFREN, HOFFMAN. BUTT, SNELL et OSTERBERG).

On expérimente alors un grand nombre de dérivés synthétiques possédant un noyau naphtoquinone : le 2-méthyl 1,4 naphtoquinone apparaît comme le corps le plus actif (ANSBACHER et FERNHOLZ; THAYER et MAC CORQUODALE). Il est parfois appelé vitamine K3. Il semble que l'activité du 2-méthyl-1,4 naphtoquinone soit égale à celle de la vitamine K1 pure. Cette vitamine K1 serait la 2-méthyl, 3 phytyl, 1,4 naphtoquinone. Ces corps, bien que très actifs, sont cependant différents de la vitamine K naturelle. (En particulier, il est

impossible d'obtenir avec la vitamine K naturelle, et quelle que soit la dose, des accidents d'hypervitaminose.) Parmi les dérivés des naphtoquinones, c'est la 2-méthyl 1,4 naphtoquinone qui est la plus généralement employée en thérapeutique humaine du fait de sa synthèse relativement simple.

Etalonnage de la vitamine K

Les premières unités employées étaient calculées d'après l'activité antihémorragique du produit sur la carence expérimentale des jeunes poulets.

L'unité *Dam* était la quantité de vitamine donnée chaque jour, calculée par gramme de poids corporel, capable de ramener à la normale en trois jours la coagulation du sang d'un poulet carencé. Cette unité correspondait à 2 mg. d'une préparation d'épinards secs.

L'unité *Ansbacher* était la quantité minima nécessaire pour ramener à la normale le temps de prothrombine en moins de 6 heures chez le poulet carencé.

Une unité *Ansbacher* vaut 20 unités *Dam*.

Il existe de même une unité *Thayer*.

Devant ces différentes unités, THAYER, BINKLEY, MAC CORQUEDALE, DOISY, EMMET, BROWN et BORD ont proposé de substituer des unités pondérales de dérivés synthétiques stables.

On a donc adopté comme unité le microgramme de 2 méthyl 1,4 naphtoquinone, substance très stable.

Pratiquement, on ne mesure plus aujourd'hui la vitamine K en unités mais en poids, et l'on désigne les doses en milligrammes, vitamine K huileuse dosée habituellement à 5 et 10 milligrammes par ampoule, ou vitamine K hydrosoluble dosée à 15 ou 30 milligrammes (pour le K. Trombyl).

Frontières de la vitamine K

Nous étudierons successivement les rapports de la vitamine K avec des vitamines voisines puis avec certains dérivés de la coumarine.

Rapports avec les autres vitamines.

a) *Vitamine K et vitamine D.* — Les analogies physiologiques ne manquent pas lorsque l'on compare l'action de ces deux vitamines — également liposolubles :

Une carence d'apport ne suffit pas dans l'un et l'autre cas à déclencher une avitaminose, puisque la synthèse de la vitamine K s'effectue au niveau de l'intestin et la synthèse de la vitamine D au niveau des stérols de la peau.

Les troubles d'absorption sont les mêmes pour les deux vitamines qui, liposolubles, ont besoin de sels biliaires pour être absorbées par l'intestin. C'est ainsi que dans les fistules biliaires prolongées on peut observer, à côté d'un syndrome hémorragique avec hypoprothrombinémie, une décalcification osseuse généralisée.

Mais les analogies ne vont pas plus loin : la vitamine K est dénuée de toute activité antirachitique et la vitamine D de toute activité anti-hémorragique, et si des auteurs comme MAC NEALY, SHAPIRO et MELNICK ont voulu attribuer les hémorragies des ictériques à une carence de vitamine D, cette opinion ne peut être soutenue. En effet, les hémorragies ne font pas partie du tableau du rachitisme, DAM ne peut prévenir le syndrome hémorragique du poulet même avec des doses massives de vitamine D. Si les auteurs cités plus haut arrêtaient les hémorragies des ictériques par la vitamine D, c'est qu'en réalité ils associaient vitamine D et sels biliaires. C'étaient ces sels biliaires seuls qui, en permettant l'absorption intestinale de la vitamine K, amélioraient le taux de prothrombine.

D'ailleurs, SCANLON, BRINKHOUS, WARNER, SMITH et FLYNN ont montré l'inefficacité de la vitamine D sur le taux de prothrombine des chiens porteurs de fistules biliaires.

b) *Vitamine K et vitamine P* (de perméabilité capillaire). — Cette comparaison est rendue difficile par la multiplicité des substances à activité vitaminique P, et ce qui est vrai pour les unes risque d'être faux pour les autres.

Nous n'envisagerons pas ici les parentés chimiques entre certaines substances à activité vitaminique P et les naphtoquinones à activité vitaminique K. Nous nous bornerons à envisager les activités physiologiques.

Théoriquement, elles sont bien distinctes.

La vitamine K influence la crase sanguine par l'intermédiaire de la prothrombine, alors que la vitamine P exerce son action sur la perméabilité et la résistance capillaire.

Ces actions, bien que distinctes, deviennent parallèles et synergiques dans les affections hémorragiques.

La vitamine P a-t-elle une action sur la prothrombinémie?

Nous n'avons expérimenté que certains dérivés qui se sont montrés inefficaces (dans 7 cas) à des doses cependant suffisantes, injectées à des nourrissons atteints de toxi-infection. Cette étude reste en cours et d'autres dérivés seront étudiés.

La vitamine K a-t-elle une action sur la résistance capillaire?

FRANKE (120) étudie l'action de la vitamine K dans un ictère par rétention de longue durée et trouve une augmentation nette de la résistance capillaire sous l'influence des fortes doses de vitamine K.

DRESSLER (97) relate deux observations de syndrome hémorragique où le temps de saignement très allongé aurait été réduit par la vitamine K.

En conclusion, la 2-méthyl 1,4 naphtoquinone aurait une activité vitaminique K primordiale et une activité vitaminique P discrète et accessoire.

Nous voudrions signaler par ailleurs que si une substance à double activité vitaminique K et P serait très précieuse, les troubles de la résistance capillaire dans les cas où nous l'avons mesurée ne s'accompagnaient pas d'hypoprothrombinémie et inversement.

Toute conclusion serait prématurée et cette question des rapports entre les vitamines K et P fera l'objet d'un travail ultérieur.

Rapports entre la vitamine K et l'anti-K (méthylène di-hydroxy-coumarine).

En 1921, SCHOFIELD décrivait au Canada, chez les bovidés, une maladie hémorragique due à l'ingestion de trèfle doux gâté (Sweet Clover disease).

En 1929, RODERICK (295) attribue ces hémorragies intarissables du sweet clove disease à une hypoprothrombinémie.

En 1934, LINK précise la nature chimique de l'agent toxique du trèfle doux gâté, il s'agit d'un dérivé de la coumarine. L'auteur finit par isoler en 1941 une série de dérivés cristallisés actifs, en particulier le 3,3 méthylène di-4 hydroxycoumarine que l'on nomme, pour plus de simplicité, *anti-K* à cause de son action opposée sur la prothrombinémie.

QUICK montrait que si la maladie des bovidés n'était pas trop avancée, elle pouvait guérir par ingestion de luzerne ou par injection de sérum ou de sang d'animaux sains.

SMITH, au contraire, ne parvient pas à prévenir le sweet clover disease par la luzerne et laisse prévoir une avitaminorésistance.

En 1941, BINGHAM, MEYER et POHLE (65) expérimentent chez le chien la méthylène dicoumarine.

Alors que l'anti-K est sans action *in vitro*, ils trouvent chez le chien un abaissement de la prothrombine assez proportionnel à la dose. A l'autopsie des animaux, ils trouvent une vasodilatation intense et des hémorragies multiples. Ils pensent que l'anti-K agit en paralysant la synthèse hépatique de la prothrombine, car la chute ne s'obtient qu'après un temps de latence correspondant à l'utilisation de la prothrombine préexistante et la vitamine K donnée simultanément à hautes doses ne peut empêcher l'hypoprothrombinémie.

VON KAULLA signale que si l'anti-K donne à hautes doses une hypoprothrombinémie, à petites doses elle provoque une hyperprothrombinémie comme s'il y avait excitation de l'activité hépatique de synthèse.

On ne peut d'ailleurs obtenir cette hyperprothrombinémie que chez les sujets sains, les petites doses provoqueraient au contraire chez les petits hépatiques une légère hypoprothrombinémie.

Enfin, fait important, l'hypoprothrombinémie déclenchée chez le lapin par l'anti-K n'est pas réversible et ne serait pas influencée même par des doses massives de vitamine K (30 mg. I.V.).

LEHMANN, au contraire, écrit que des doses importantes de vitamine K réparent l'hypothrombinémie chez l'homme (traité par l'anti-K).

Actuellement, de nombreux expérimentateurs en France et à l'étranger étudient l'action de cette méthylène dioxy-coumarine dans les thromboses et tendent à la substituer à l'héparine dont l'action sur la coagulation est beaucoup plus éphémère.

Si nous avons effleuré cette question de l'anti-K, ce n'est pas que

nous l'ayons utilisée pour traiter des thromboses veineuses, rares en pédiatrie (thrombophlébites des sinus craniens), mais à cause de son *intérêt physiopathologique*.

Nous voyons en effet deux substances à action antagoniste, mais semble-t-il non réversible. Peut-il y avoir formation dans l'organisme d'anti-K? Peut-il y avoir passage de la méthylène dioxy-coumarine à la méthyle naphthoquinone? Ceci n'est pas exclu au point de vue chimique car les deux corps ont une certaine parenté. Ce sujet reste à l'étude mais méritait d'être soulevé ici.

Une remarque nous a été suggérée par la lecture des travaux de VON KAULLA, de THODARSON. Ces auteurs tendent à attribuer à une hyperprothrombinémie les phlébites du post partum. Est-il indifférent dans ces conditions de pratiquer chez les femmes en travail des injections de vitamine K dans un but de prophylaxie indirecte de l'hypoprothrombinémie du nouveau-né? Ne risque-t-on pas de provoquer une hyperprothrombinémie, favorisant les thromboses?

Cette objection est sans doute théorique car il ne semble pas, à la lecture des travaux étrangers pratiquant la prophylaxie maternelle, que la fréquence des phlébites ait été accrue. Néanmoins, il serait intéressant de trancher définitivement cette question par de vastes statistiques, comparant la fréquence des phlébites chez les femmes traitées ou non par la vitamine K.

Le traitement des hypoprothrombinémies par la vitamine K

Nous allons étudier successivement :

- les formes médicamenteuses,
- les voies d'introduction,
- la vitesse et durée d'action.

Formes médicamenteuses utilisées.

Nous avons utilisé uniquement le 2-méthyl 1,4 naphthoquinone dont la forme commerciale française est le K-Trombyl. Il existe deux formes : huileuse ou liposoluble et hydrosoluble.

a) *Forme liposoluble* : il existe :

- une solution huileuse destinée à être utilisée per os, à une concentration de 2 mg par centimètre cube, c'est-à-dire 50 gouttes = 5 mg,
- une forme injectable plus concentrée en ampoules de 1 cc. dosées à 5 et 10 mg.

b) *Forme hydrosoluble* : il existe des comprimés destinés à être absorbés per os et deux formes injectables.

La substance utilisée est le di ester-benzol-disulfonique dont il existe deux formes *ortho* et *meta*, selon la position du radical sulfonique dans la formule. Ces deux dérivés *ortho* et *meta* ont été étudiés dans le but d'obtenir des vitesses de saponification différentes et par là des vitesses et durées d'action différentes.

La molécule étant trois fois plus lourde, du fait de la présence de deux groupes esters, les ampoules sont dosées à 15 milligrammes.

Voies d'introduction.

- La *voie intrapéritonéale* n'a été employée que chez l'animal, où elle est efficace;
- la *voie digestive* est efficace et souvent utilisée chez l'homme. Sa grande efficacité vient de ce que le premier organe rencontré après l'absorption intestinale est le foie, siège de la synthèse de la prothrombine. Pour BUTT, SNELL et OSTERBERG, c'est la voie la plus efficace.

Les composés liposolubles sont actifs par cette voie à condition qu'il y ait dans l'intestin des sels biliaires indispensables à leur absorption, on peut d'ailleurs les associer dans les prescriptions.

Les comprimés hydrosolubles sont bien absorbés, même dans les cas de rétention biliaire.

Mais les composés lipo ou hydro-solubles sont inutilisables per os lorsqu'existent des lésions de la muqueuse intestinale (colite ulcéreuse, sprue, dérivations intestinales, etc...). Dans ce cas, l'administration sera obligatoirement parentérale.

Voie parentérale. — Les substances liposolubles seront injectées par *voie intra-musculaire*. Cette voie est inoffensive, mais elle est douloureuse chez l'adulte. Le nourrisson ne semble guère en souffrir. Nous n'avons en tous cas jamais noté de manifestations inflammatoires au lieu d'injection, ni d'abcès, sur plus d'une centaine de piqûres. Ce fait est d'autant plus valable qu'on sait la fréquence avec laquelle le nourrisson présente des abcès aux points d'injection.

Voie sous-cutanée. — C'est la voie habituellement utilisée pour la vitamine K hydrosoluble. Elle est indolore et parfaitement tolérée.

Voie intraveineuse. — Elle a été utilisée par NORCROSS et MAC FARLANE (245) avec une solution de 1 mg dans 10 cc d'eau tiède, et par PONCHER et KATO qui utilisent une solution de méthyl naphthoquinone dans du bisulfite de sodium et par ailleurs le 2 méthyl 4 aminonaphtol hydrochloride, qui est soluble dans l'eau.

Enfin BUTT et SNELL traitent 9 malades par injections intraveineuses de phtiocol (25 à 50 mg) avec de bons résultats.

Cette voie intraveineuse, qui est bien tolérée, aurait l'avantage d'une action plus rapide.

Chez le nourrisson, nous n'avons pas employé d'injections intraveineuses d'une technique difficile, mais par contre toutes les fois que le nourrisson était perfusé, nous avons donné la *vitamine K hydrosoluble en perfusion lente*, avec de bons résultats.

Vitesse et durée d'action.

Vitesse et durée d'action varient avec la forme médicamenteuse, la dose et la voie d'introduction.

Les voies parentérales agissent plus rapidement que la voie digestive.

Pour la *voie intramusculaire* on obtient, selon ANDRUS et LORD, une action nette avec 2 mg de méthyl-1,4 naphthoquinone et la prothrombine s'élève de 48 % dès la huitième heure.

Pour la voie intraveineuse, avec le même médicament en solution aqueuse, NORCROSS et MAC FARLAND, étudiant 22 malades, considèrent que 3 mg élèvent chez des sujets à foie intact le taux de prothrombine de 50 à 80 % en un temps moyen de 7 h. 30. Le taux atteint 100 % à la vingtième heure.

Cette dose, toujours en l'absence de lésions hépatiques, suffit pour maintenir la prothrombine à la normale 15 jours et plus.

AIGNER (10) considère que le nouveau-né réagit à une dose intramusculaire de 1 mg et qu'avec une dose de 10 mg l'action se fait déjà sentir une demi-heure après. Les courbes obtenues dans une moyenne de 53 cas lui montrent un retour de la prothrombine à la normale au troisième jour.

Résultats personnels.

Nous allons grouper dans un tableau tous les cas traités en mentionnant la forme médicamenteuse, la dose, la voie d'introduction, la vitesse d'action et enfin les modifications du taux de prothrombine.

Nous avons traité beaucoup plus de 20 malades, mais nous n'avons retenu ici que les 20 cas où les enfants ont guéri. Nous avons en effet éliminé les cas terminés par la mort, car des lésions viscérales graves et surtout hépatiques viennent fausser l'action de la vitamine K; pour la même raison nous éliminons les cas où, malgré un retour à la normale de la prothrombine, survient une rechute.

Nous n'envisagerons pas non plus ici l'action chez le nouveau-né où la remontée physiologique de la prothrombine, se superposant à l'action de la vitamine, rend l'action de celle-ci plus difficile à interpréter.

Au contraire, dans les 20 cas considérés, l'action de la vitamine K ne peut être mise en doute, elle est en quelque sorte à l'état pur. Il s'agit en effet d'une action rapide et complète en deux ou trois jours, donc bien différente des guérisons spontanées de l'hypoprothrombinémie qui demande un minimum d'une semaine pour se corriger.

De ces 20 cas nous pouvons déduire les faits suivants :

1° 9 fois nous avons employé la *vitamine K liposoluble* : 8 fois par voie I.M.; 1 fois per os.

Sur ces 9 cas, 8 fois le taux de prothrombine a été ramené à la normale, dont 7 fois en 24 heures et 1 fois en 48 heures (ce qui représente une élévation moyenne de prothrombine de 72 %). Une seule fois une injection de 5 milligrammes n'a provoqué qu'une élévation de 30 à 55 % en 48 heures.

2° En ce qui concerne la *vitamine K hydrosoluble*, nous avons employé le dérivé ortho chez 10 malades :

- chez 5 malades, nous avons utilisé une dose de 15 milligrammes; parfois répétée,
- chez 5 malades, nous avons utilisé une dose de 30 milligrammes, parfois répétée.

Cas	Nom	Diagnostic	Vit. K Femme	Dose	Voie	Action sur prothrombine	Vitesse action
1	Char.	Hémor. ménin.	Huileux.	2×30 mg.	Per os.	3 à 20 %	En 24 h.
2	Alez.	Toxicose.	Action durable compléto	10 mg. I.M.	I.M.	21 à 80 %	En 24 h.
3	Alain J.-M.	Athropsie.	Huileux.	5 mg. I.M.	I.M.	55 à 100 %	En 24 h.
4	Bach.	Pneumococle.	Méta.	2×15 mg.	Per os.	22 à 58 %	En 48 h.
5	Ben.	Staphylococémie. Vit. K à 4 reprises, car chaque absorption donne dans ce cas action éphémère 3 jours environ.	Ortho.	2×15 mg.	Per os.	37 à 60 %	En 48 h.
			Ortho.	15 mg.	Per os.	33 à 60 %	En 48 h.
			Méta.	15 mg.	Per os.	60 à 100 %	En 48 h.
6	Cole.	Dénutrition primitive.	Huileux.	10 mg. I.M.	I.M.	50 à 100 mg.	En 48 h.
				Action définitive (1 seule injection)		10 à 100 %	En 24 h.
7	Cheval J.	Otite.	Méta.	15 mg.	Per os.	50 à 100 %	En 24 h.
8	Domin.	Toxicose.	Méta.	2×15 mg.	Perfusion.	44 à 100 %	En 24 h.
9	Dur.	Sténose pylore.	Huileux.	7 mg. I.M.	I.M.	27 à 100 %	En 24 h.
10	Dus.	Toxicose.	Huileux.	2×5 mg.	I.M.	30 à 100 %	En 48 h.
11	Dugu.	Toxicose.	Huileux.	5 mg. I.M.	I.M.	30 à 55 %	En 48 h.
		2 injections.		15 mg. S.C.	S.C.	55 à 100 %	En 48 h.
12	Guy Franç.	ictère.	Huileux.	10 mg. I.M.	I.M.	25 à 100 %	En 24 h.
				Action définitive (1 seule injection)			
13	Guert.	B.P.	Méta.	2×15 mg.	Per os.	48 à 80 %	En 24 h.
14	Malard.	Toxicose.	Ortho.	30 mg. S.C.	S.C.	37 à 49 %	En 24 h.
			Méta.	15 mg. S.C.	S.C.	49 à 100 %	
15	Noël.	Toxicose.	Huileux.	10 mg. I.M.	I.M.	17 à 100 %	En 24 h.
				Action définitive (1 seule injection)			
16	Olim.	Pleurésie pure. Action passagère aussi.	Méta.	15 mg.	Per os.	47 à 75 %	En 24 h.
17	Pit.	Toxicose.	Ortho.	30 mg. S.C.	S.C.	48 à 75 %	En 24 h.
			Ortho.	3×30 mg.	S.C.	37,5 à 100 %	En 48 h.
18	Ram.	Toxicose.	Ortho.	15 mg. S.C.	S.C.	30 à 50 %	En 24 h.
			Huileux.	L.gouttes	Per os.	50 à 100 %	En 24 h.
				Action définitive (1 seule injection)			
19	Roger Bern.	Toxicose.	Méta.	2×15 mg.	Perfusion.	35 à 100 %	En 24 h.
20	Tout.	Toxicose.	Ortho.	30 mg. S.C.	S.C.	42 à 50 %	En 24 h.
						5 jours après	

Les résultats sur le taux de prothrombine ont été les suivants :

Ortho 15.

Elévations respectives des taux de prothrombine : 23 %, 27 %, 40 %, 45 %, 20 %; en moyenne = 30 %.

Ortho 30 mg.

Elévations respectives des taux de prothrombine : 17 %, 12 %, 27 %, 60 %, 8 %; ce qui fait une moyenne de 25 %.

Vitesse de remontée : 5 fois l'élévation de taux de prothrombine précédent fut notée en 24 heures, 5 fois en 48 heures.

Dérivé méta, à la dose de 15 mg fut utilisé dans 7 observations qui guérirent.

Les élévations de prothrombine furent respectivement de :

36 %	50 %	50 %	56 %	32 %	28 %	56 %
(48 h.)	(48 h.)	(24 h.)	(24 h.)	(24 h.)	(24 h.)	(24 h.)

Ainsi on obtenait une élévation moyenne de 45 %, le plus souvent en 24 heures 5 fois sur 7.

Si on compare les *voies d'administration* de la vitamine K hydro-soluble, on constate qu'elle a été administrée 10 fois per os; 6 fois S.C.; 2 fois en perfusion; sans qu'on puisse noter de différences essentielles d'efficacité.

Si nous considérons maintenant non plus les formes curables, mais les *formes avec rechutes*, nous avons les chiffres suivants :

Taux successifs — %

1. Dorm . .	2 ampoules ortho.	35, 75, 100, 62.
2. Gill . . .	10 mg K huileux.	52, 100, 70, 30.
3. Limon. . .	10 mg K huileux.	47, 25, 100, 42.
4. Rog . . .	3 amp. hydrosol.	35, 100, 100, 100, 50.
5. Ben . . .	7 amp. hydrosol. 5.	60, 33, 60, 100, 100, 50, 100, 100.
6. Vinc . . .	1 amp. ortho 30 mg.	6, 100, 57, 50.

et dans les *formes vitaminorésistantes d'emblée*

1. Boué . .	2 × 10 K huileux.	28, 30.
2. Pous . . .	10 K huileux.	12, 25.
3. Favre . . .	2 × 10 mg K huileux.	5, 10.
4. Rob . .	2 × 15 mg hydrosol.	40, 28.
5. Hamm . .	4 × 15 mg hydrosol.	
	+ 10 mg liposolub.	42, 60, 50, 42, 35, 42, 42.
6. Briss . . .	15 mg hydrosol.	42, 40.

Ces formes avec rechute et ces formes vitaminorésistantes d'emblée ne réagissent plus à la vitamine K ou incomplètement, quelles que soient les formes médicamenteuses, les doses et les voies employées.

Cette vitaminorésistance, qui marque de profondes lésions hépatiques, est de pronostic fatal dans les toxi-infections du nourrisson.

AU TOTAL : nous donnons chez le nourrisson la préférence à la *vitamine K liposoluble* injectée par voie intramusculaire, la dose de choix nous semble être une dose de 10 milligrammes.

Lorsque les lésions hépatiques le permettent, un tel traitement ramène le taux de prothrombine à la normale en 24 heures.

La vitamine K hydrosoluble est dans l'ensemble moins active, qu'il s'agisse du dérivé *ortho* ou *méta*.

Le dérivé *méta* semble le plus actif, donnant en 24 heures une élévation moyenne de 45 %.

Le dérivé *ortho* semble moins actif : à la même dose de 15 mg, il provoque une élévation moyenne de 30 %.

Des ampoules à concentration double de 30 mg pour 1 cc nous ont donné paradoxalement une élévation moyenne moindre de 25 %.

(Était-ce un lot de qualité moindre, ou une série clinique moins bonne? Nous n'avons pas une statistique suffisante pour interpréter ce fait. Nous pouvons seulement conclure qu'il est inutile d'employer une concentration double.)

— Bien que moins active la *vitamine K hydrosoluble* a cependant son intérêt propre.

— Chez l'adulte, il n'est pas douloureux en injection sous-cutanée. Il peut être injecté dans les veines et, par la bouche, il ne nécessite pas de sels biliaires pour être absorbé.

— *Seuls les dérivés hydrosolubles franchissent le filtre placentaire.*

— Chez le nourrisson nous utilisons la forme hydrosoluble en *perfusion*, souvent pratiquée dans les états toxiques, évitant ainsi la voie intramusculaire.

Néanmoins, dans tous les cas graves où l'on désire agir à coup sûr et à dose suffisante, nous recommandons le K. Trombyl huileux à la dose de 10 mg. Dose qui peut être répétée 2 jours et 4 jours après.

Répétition des doses

Nous avons toujours réglé le traitement sous le contrôle de mesures quotidiennes de la prothrombinémie. Dans ces conditions nous avons pratiqué :

16 fois une *injection unique*, sur 20 cas qui ont guéri.

3 fois seulement sur 12 cas ayant évolué vers la mort.

13 fois nous avons répété les injections à des rythmes et à des doses variées.

De cette expérience nous croyons pouvoir conclure ainsi :

— Si l'on peut vérifier quotidiennement le taux de prothrombine, 2 injections de 10 mg de K. Trombyl huileux à 2 jours d'intervalle suffisent en règle. Souvent 1 seule injection avait suffi.

— Si l'on ne peut doser la prothrombine, la prudence veut qu'on répète les doses.

Nous proposons le schéma suivant :

Première injection : 10 mg de K. Trombyl huileux I.M.

Deuxième injection : 10 mg de K. Trombyl huileux I.M.

Ensuite, à moins d'amélioration des signes cliniques :

1 ampoule per os de K. Thrombyl hydrosoluble tous les 2 jours
(sauf si les troubles digestifs sont importants).

5 ampoules au total.

Un tel traitement donne des garanties complètes, avec une quantité maxima de 5 doses de vitamine K. Des doses plus nombreuses ou plus importantes ne sont pas plus efficaces et si une hémorragie survient malgré ce traitement, le pronostic est fatal quelle que soit la quantité de vitamine K injectée.

Indications du traitement par la vitamine K

1° Nouveau-né.

Nous étudierons successivement les traitements curatif et préventif.

a) *Traitement curatif du syndrome hémorragique du nouveau-né.*

Le traitement du syndrome hémorragique du nouveau-né est un traitement d'urgence. Il faut redresser en quelques heures le taux de prothrombine pour que cesse l'hémorragie.

Nous savons que le traitement de choix est le 2 méthyl 1,4 naphthoquinone liposoluble par voie intramusculaire, à la dose de 10 mg, qu'il est prudent de répéter, en l'absence de dosages quotidiens.

Ce traitement est particulièrement actif et nous rappellerons notre observation du moelena du nouveau-né (Orden...) dont le temps de prothrombine allongé à 430 secondes, passa, après 10 mg de K. Trombyl liposoluble, à 45 secondes au bout de 4 heures et 24 secondes, temps normal, à la dix-huitième heure. Le moelena s'arrêta de façon définitive.

b) *Traitement prophylactique du syndrome hémorragique.*

Si l'on a habituellement le temps de soigner avec succès les hémorragies digestives ou externes du nouveau-né, il n'en est pas de même pour les hémorragies méningées; les hémorragies débutent en effet souvent dès le travail et cette localisation aux méninges donne lieu à des lésions irréversibles, même si l'hémorragie est arrêtée, cause soit de mort, soit de séquelles redoutables. C'est donc la crainte des hémorragies méningées qui justifie un traitement prophylactique.

Cette prophylaxie peut être directe ou indirecte :

1° *Prophylaxie indirecte, maternelle.* — De la confrontation des avis des principaux auteurs étrangers, il se dégage les conclusions suivantes :

L'administration à la mère de vitamine K dès le début du travail n'évite pas l'hypoprothrombinémie du nouveau-né, mais limite cette chute. On ne voit plus en effet de taux inférieurs à 30 %, c'est-à-dire situés dans la zone hémorragique. Le médicament employé est la vitamine K *hydrosoluble*, seule capable de franchir le filtre placentaire.

Il est parfaitement inutile de prescrire la vitamine K plusieurs jours ou plusieurs semaines avant l'accouchement; en effet, l'orga-

nisme maternel, pas plus que l'organisme fœtal, ne sont capables de stocker la vitamine K ou la prothrombine.

On administre donc à la mère, par voie intramusculaire ou sous-cutanée, la vitamine K dès les premières douleurs : 30 milligrammes ou 45 milligrammes d'hydrosoluble.

Ce traitement évite les hypoprothrombinémies extrêmes, mais ne met pas à l'abri des hypoprothrombinémies moyennes, aussi conseillons-nous d'associer une prophylaxie directe.

2° *Prophylaxie directe, traitement du nouveau-né.* — Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître la grande efficacité du traitement du nouveau-né par la vitamine K.

Nous avons étudié l'efficacité des différentes formes de vitamine K que nous avons à notre disposition :

a) *Vitamine K liposoluble.* — Donnée *per os* à la dose minime de V gouttes par jour, l'effet est déjà sensible, les taux de prothrombine restent supérieurs à 50 %, le taux normal est atteint avant le huitième jour. La courbe entière s'inscrit au-dessus de la courbe d'hydropothrombinémie physiologique (cf. figure 15).

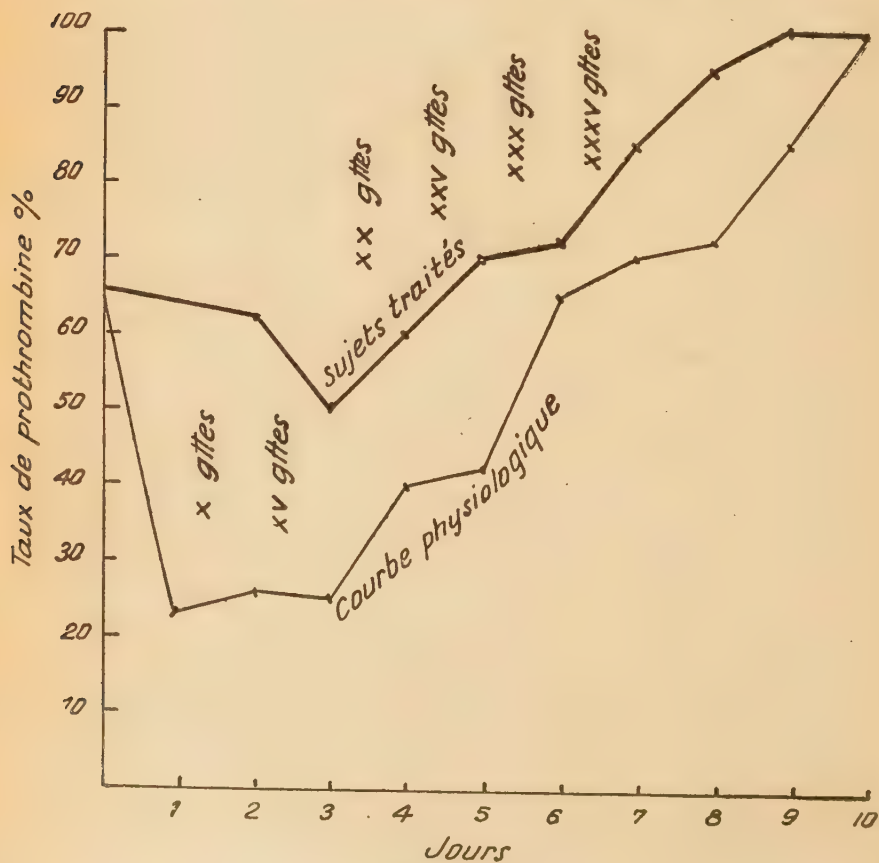


FIG. 15

Donnée per os à la dose quotidienne de XV gouttes, dès la seconde journée, l'effet est encore plus net et tous les nouveau-nés ont un taux de prothrombine normal dès le quatrième jour (cf. figure 16).

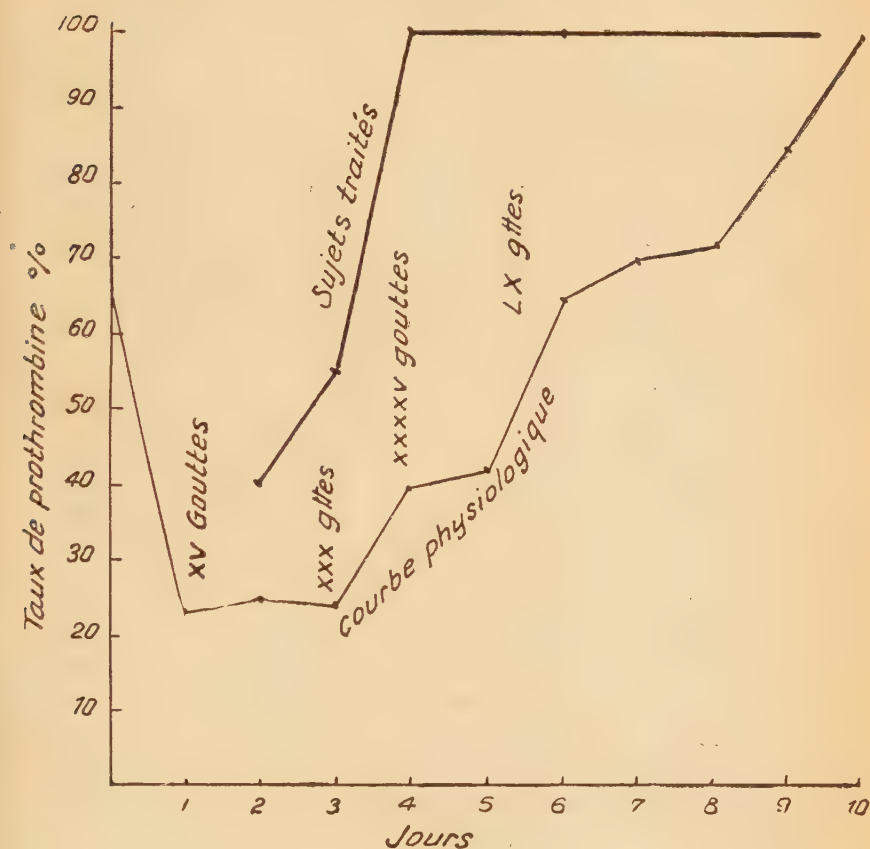


FIG. 16

— La vitamine K liposoluble utilisée en *injection I.M.* à la dose de 5 ou 10 mg donne des effets encore plus remarquables. Le taux de prothrombine revient à la normale en 24 ou 48 heures et s'y maintient.

b) *Vitamine K hydrosoluble.* — Donnée per os à la dose de 15 mg (dérivé ortho) à 7 nouveau-nés normaux, lors de la deuxième journée, nous avons obtenu les courbes suivantes (fig. 17).

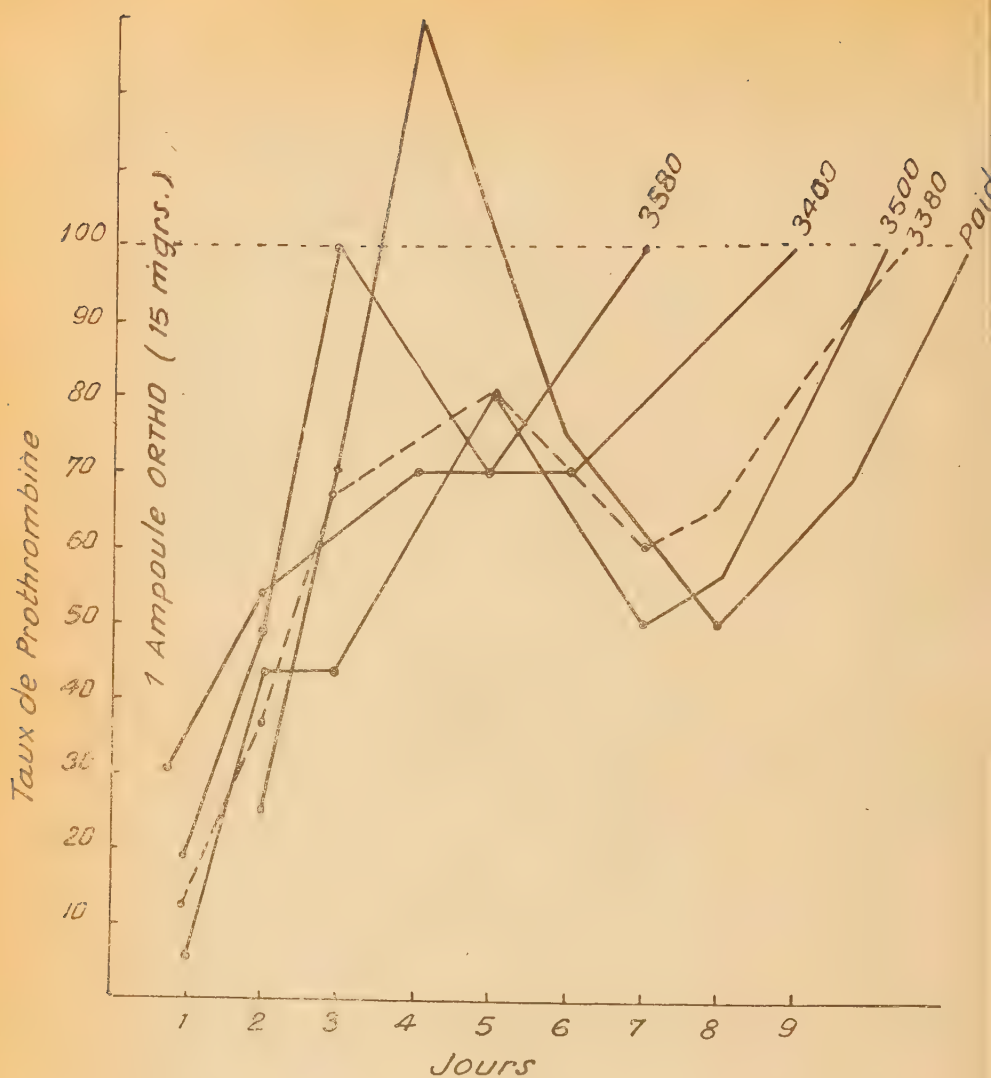


FIG. 17

Détail des courbes de 5 sujets ayant reçu une ampoule per os de vit. K ortho, dans le courant de la 2^e journée

La moyenne de ces courbes (fig. 18) comparée à la courbe moyenne du nouveau-né normal, montre que dès le lendemain de l'administration de la vitamine K, le taux de prothrombine n'est plus dans la zone hémorragique et va évoluer au-dessus de 50 %. Mais avec cette dose unique de vitamine K on note, entre le cinquième et le neuvième jour, une rechute légère du taux de prothrombine qui ne dépasse jamais 57 %.

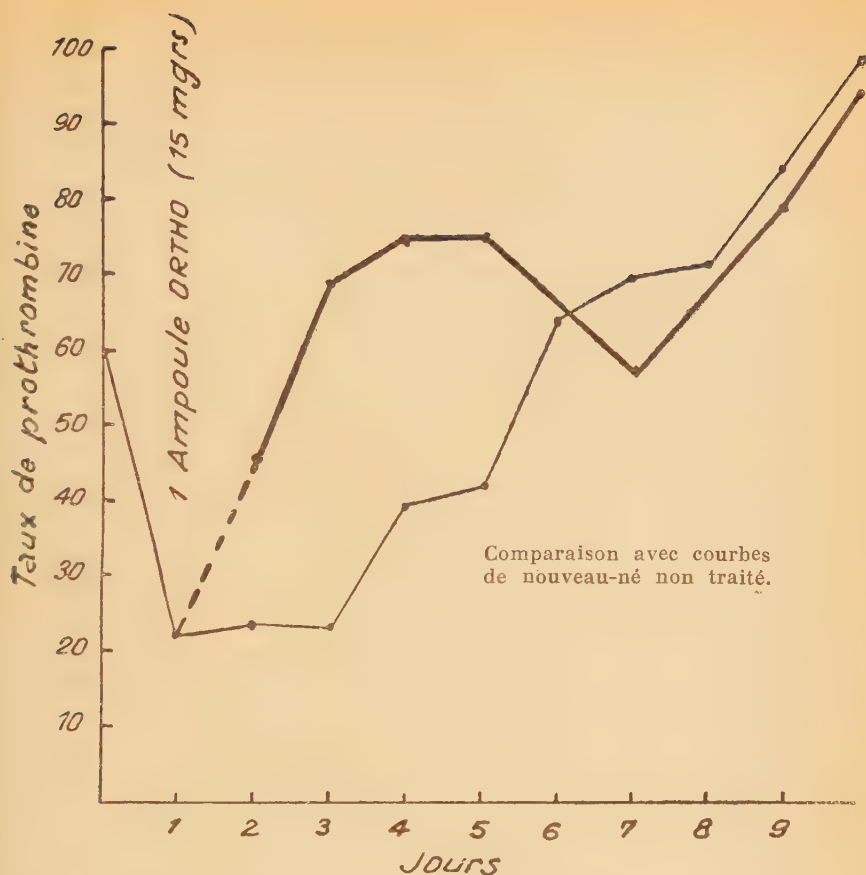


FIG. 18

Moyenne des dosages obtenus chez 7 nouveau-nés normaux ayant absorbé 1 ampoule de vit. K (ortho) per os. Dans la journée du 2^e jour

Ceci laisse à penser que l'action de la vitamine K ne dure que 6 jours en moyenne, la nouvelle remontée de la courbe étant physiologique.

Dans deux cas cependant l'administration per os de K. Trombyl hydrosoluble, à la dose de 15 mg. tout en mettant à l'abri de la zone hémorragique, laissait une prothrombine en plateau à 45 % au cinquième jour.

Nous avons donné à ce moment une seconde ampoule per os de K. Trombyl hydrosoluble et nous avons vu la courbe de prothrombine s'élever rapidement et même dépasser 100 % dans l'un des cas (fig. 19).

Vitamine K hydrosoluble en injections sous-cutanées. — Chez 3 nouveau-nés normaux, nous avons injecté la seconde journée une

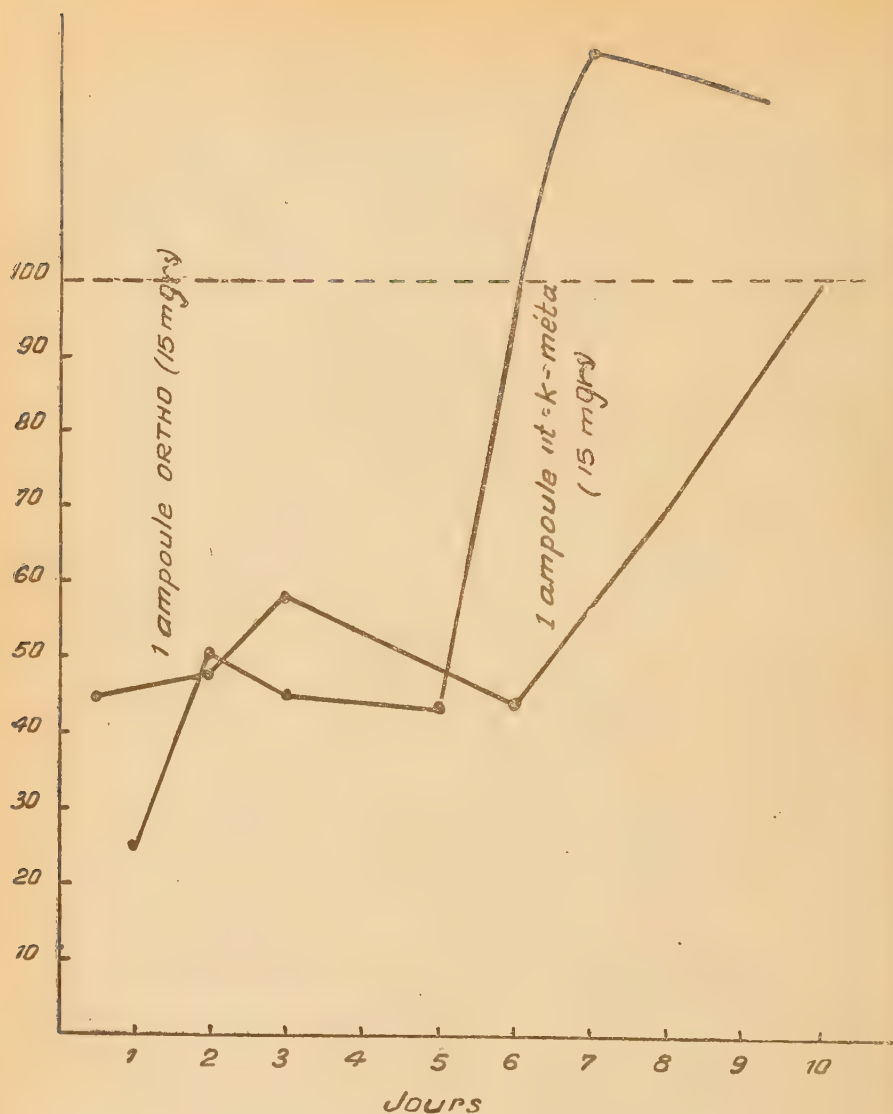


FIG. 19

Effets de la vitamine K hydrosoluble per os dans 2 cas. — Devant l'inefficacité d'une première dose, une seconde dose est donnée. Effet rapide.

ampoule d'ortho (hydrosoluble) et dans deux de ces cas nous avons répété la dose.

Nous avons été surpris de constater que, mis à part le taux plus élevé du troisième jour (40 % au lieu de 23 %), la courbe ne différait en rien des courbes d'hypoprotrombinémies physiologiques

du nouveau-né non traité, n'atteignant la normale qu'au dixième jour (fig. 22).

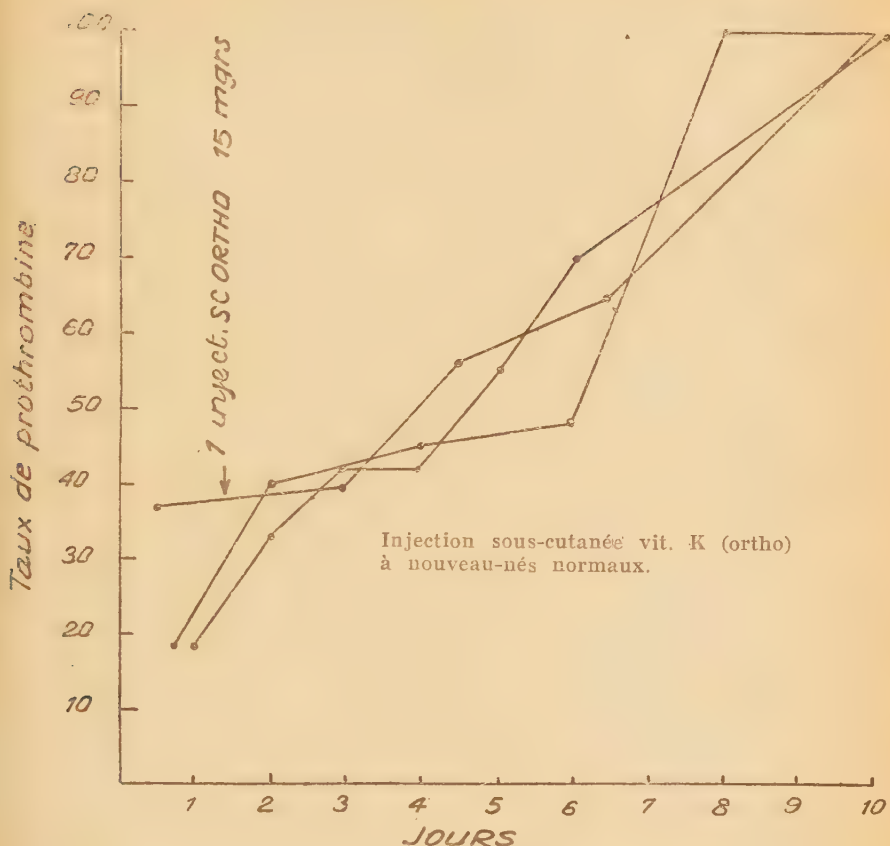


FIG. 20

On supprime la chute dangereuse des 3 premiers jours au-dessous de 30 %, mais la remontée est lente et ne s'écarte guère de celle du nouveau-né non traité

Notons dans ces cas le peu de variations individuelles et l'étroit parallélisme des 3 courbes (contrairement aux courbes des nouveau-nés non traités).

Conclusions pratiques.

La vitamine K liposoluble est la plus active. Elle est plus rapidement active par voie intramusculaire.

La vitamine K hydrosoluble est moins active, la voie per orale doit être préférée à la voie parentérale.

Comment appliquer ces données pratiques?

Nous proposons la conduite suivante :

1° Dans certains cas *il faut agir vite et sûrement.*

Indications : ce sont les cas de souffrance fœtale et toutes les raisons qui favorisent les hémorragies intracrâniennes.

Toutes dystocies et interventions obstétricales, rapidité ou longueur anormale du travail, signe de souffrance fœtale, version par manœuvre interne, *forceps*, etc.

Les accouchements par le siège, les enfants de petit ou de très gros poids. L'existence d'un liquide amniotique teinté. Enfin toutes les fois que le nouveau-né naît en état d'asphyxie bleue ou blanche ou que dans les premiers jours de la vie il présente des troubles pathologiques (cyanose, troubles respiratoires, etc...).

Dans tous ces cas, la crainte d'une hémorragie méningée commande d'agir vite et sûrement.

Nous préconisons une injection I.M. de 10 mg de vitamine K liposoluble dès la naissance.

On consolidera son effet en donnant per os, le troisième jour, avec un peu de lait, une ampoule de 15 mg de vitamine K hydrosoluble (dérivé *méta* de préférence).

2° *Accouchement normal. — Nouveau-né normal.*

Il n'y a plus la même urgence à intervenir puisque le taux de prothrombine est encore élevé. Il suffira donc de donner dans les 12 premières heures, avec un peu d'eau sucrée, une ampoule de vitamine K hydrosoluble (dérivé *méta* de préférence).

50 gouttes de vitamine K liposoluble sont plus actives encore, mais peut-être est-il un peu prématuré de donner le premier jour à un nouveau-né une solution huileuse, alors que nous possédons une solution aqueuse moins active mais plus facilement assimilable.

Et puisque une seule ampoule expose à une rechute secondaire, nous préconisons une seconde dose au troisième jour.

Nous rejetons chez le nouveau-né normal la vitamine K hydrosoluble en injection, trop peu active. Et nous évitons de faire des injections intramusculaires de vitamine K liposoluble malgré sa grande activité, car nous préférons éviter les inconvénients toujours possibles des injections chez le nouveau-né, puisque le traitement per os donne des garanties suffisantes.

Conclusions générales concernant la prophylaxie du syndrome hémorragique du nouveau-né.

Nous citerons d'abord ces quelques lignes, empruntées à une publication de WADDELL et LAWSON, dans le *Amer. Journ. of med. Assoc.* (Oct. 1940.)

« Aujourd'hui, tout nouveau-né, né à l'hôpital de l'Université de Virginie, est traité par la vitamine K, par traitement préventif de la mère, et par administration directe dans les premiers jours de la vie. Depuis l'institution de ce traitement, les déficiences en prothrombine

et les hémorragies du nouveau-né n'apparaissent plus et un traumatisme lié à l'accouchement, à un forceps, n'offre et n'offrira plus qu'une inquiétude de plus en plus minime. »

GASSER nous apprend de son côté que la prophylaxie directe et indirecte est devenue systématique dans les maternités de Vienne, publiques et privées, depuis le 1^{er} janvier 1943. Nous savons qu'il en est de même dans nombre d'hôpitaux étrangers.

Ce traitement préventif doit devenir systématique dans les maternités de France, comme l'est la vaccination jennérienne, ainsi sera réduite la morti-natalité.

Il n'exclue pas une prophylaxie purement obstétricale, car il est évident qu'un gros traumatisme crânien n'est pas indifférent, même chez un nouveau-né dont le taux de prothrombine revient à la normale. Par contre les « micro-traumatismes » (dont le traumatisme physiologique dû à l'accouchement est le type) ne devraient plus être à l'origine d'hémorragies méningées.

Traitement de l'hypoprothrombinémie du nourrisson par la vitamine K

Nous avons vu que l'hypoprothrombinémie était un des stigmates biologiques les plus constants des toxi-infections graves du nourrisson.

Nous ne reviendrons pas sur l'utilité du traitement vitaminique et sur les déductions pronostiques que l'on en peut tirer.

Nous nous limiterons maintenant à des considérations pratiques.

Quand et comment utiliser la vitamine K dans les toxi-infections du nourrisson?

Le traitement peut être préventif ou curatif.

1° Traitement préventif.

Il est indiqué comme traitement pré-opératoire, avant toute antrotonomie, avant une intervention pour sténose digestive.

Une injection de 10 mg de vitamine K liposoluble I.M. pratiquée 6 heures au minimum avant l'intervention ramène (si l'état du foie le permet) le taux de prothrombine à la normale et prévient les hémorragies opératoires et surtout post-opératoires.

2° Traitement curatif.

Dans les toxicoses du nourrisson, existe une dyscrasie latente. On tentera de corriger ce trouble par la vitamine K afin de prévenir les hémorragies éventuelles parfois mortelles du fait de leur siège plus que de leur abondance (méningées — surrénales).

Enfin on l'utilisera pour arrêter les saignements manifestes.

Etant donné la gravité de ces infections, la forme la plus active doit être employée, c'est-à-dire la vitamine K liposoluble en injection I.M. à la dose de 10 milligrammes. Néanmoins, si l'enfant est perfusé, on utilisera la vitamine K hydrosoluble en perfusion, qui

dispense des injections intramusculaires susceptibles de s'infecter en cas de septicopyohémie.

On répètera les doses sous le contrôle des dosages de prothrombine, et systématiquement en l'absence de dosages (voir plus haut : Vitamine K — Répétition des doses).

Traitement des hypoprothrombinémies de l'enfant et de l'adulte

Les mêmes considérations règlent ce traitement, qui peut être préventif (traitement pré-opératoire des hépatiques) ou curatif.

Selon la nature de l'avitaminose K, on s'adressera à la voie digestive ou parentérale (en cas de carence d'absorption).

La vitamine K liposoluble en injection intramusculaire étant souvent très douloureuse, on peut la remplacer par les formes hydrosolubles qui, bien que moins actives, sont utilisables par les voies sous-cutanées et intraveineuses.

Les doses se sont relativement moins fortes que chez les nourrissons et nouveau-nés. Des doses de 10 ou 20 milligrammes par injection sont suffisantes.

Comparaison entre le traitement des hypoprothrombinémies par la vitamine K et par la transfusion du sang frais ou de sang conservé

Comme la vitamine K, la transfusion permet d'élever le taux de prothrombine. Quels sont les avantages respectifs de ces deux thérapeutiques, et le sang conservé se comporte-t-il à l'égard de la prothrombine comme le sang frais?

1° Transfusion de sang frais.

SALOMONSEN a publié en 1939 le résultat de 37 transfusions pratiquées chez des nouveau-nés présentant un syndrome hémorragique. L'effet immédiat fut toujours très bon mais éphémère, la durée d'action est, selon l'auteur, de 1 à 2 jours, les récurrences sont fréquentes.

SNELLING (313) fait une étude comparative de la transfusion et de la vitamine K dans 61 cas. Chez tous les sujets qui ont reçu une transfusion isolée, une deuxième transfusion faite quelques heures après fut nécessaire pour arrêter l'hémorragie ou pour traiter une rechute. Il conclut que la seule injection intraveineuse de 10 mg de vitamine K est une arme plus efficace que la transfusion.

FANCONI (119) estime que la transfusion sanguine risque d'élever la pression artérielle, ce qui peut être dangereux dans les hémorragies cérébro-méningées, aussi préfère-t-il la vitamine K.

PLUM (263) considère que 20 à 40 cc de sang remontent le taux de prothrombine du nouveau-né de 15 à 20 %, mais cette hypo-

prothrombinémie passive disparaît rapidement et au bout d'une demi-journée ou d'une journée, le taux retombe.

Ceci n'étonnera pas, car on sait que le sang contiendrait, selon HOWELL, 35 mg de prothrombine pour 100 cc, une transfusion de 20 cc n'apporte au nouveau-né que 7 mg seulement de prothrombine.

Notre opinion est qu'il ne faut pas opposer transfusion et vitamine K et que chacune de ces thérapeutiques a ses indications propres.

Indications propres de la transfusion.

Toutes les fois où l'hémorragie, par son abondance, met en jeu la vie de l'enfant (ce qui est rare), la transfusion s'impose, car la vitamine K ne peut remédier à la perte des globules rouges et traiter l'anémie aiguë.

Mais l'effet de la transfusion étant éphémère, nous conseillons dans ce cas d'associer systématiquement transfusion et vitamine K. On obtient ainsi une prothrombinémie active consolidant et prolongeant les effets de la prothrombinémie passive due à la transfusion.

Indications propres de la vitamine K.

Toutes les fois où l'abondance de l'hémorragie ne met pas immédiatement en jeu la vie de l'enfant, mieux vaut recourir à la vitamine K, le traitement est en effet plus efficace, sa durée d'action beaucoup plus grande; elle est par ailleurs à la portée de tous, ne nécessitant ni donneur de sang, ni technique délicate.

2° Transfusion de sang conservé.

Plusieurs auteurs ont étudié la teneur en prothrombine du sang conservé ?

WRODS et PANZER (293), ZIEGLER, OSTERBERG et NOVIG (370) trouvent une diminution rapide du taux de prothrombine dans le sang conservé (40 %).

QUICK aboutit aux mêmes conclusions, la baisse du taux du calcium détermine une instabilité de la prothrombine du sang conservé qui devient impropre aux transfusions dans les syndromes hémorragiques avec hypoprothrombinémie.

H. LAVERGNE et B. LAVERGNE-POINDESSAULT (215) étudient à leur tour la stabilité de la prothrombine dans le sang conservé pour arriver à des conclusions différentes :

La divergence de leurs résultats tient, pensent-ils, à des différences de méthodes. Si, en effet, avec la méthode de QUICK, ils constatent une diminution de 50 %, avec la méthode de WARNER, BRINKHOUTS et SMITH, ils constatent, comme LORD et PASTORE, que la prothrombine se conserve 8 et même 15 jours à la glacière.

Les auteurs attribuent à l'altération rapide du fibrinogène l'allongement du temps de prothrombine avec la méthode de QUICK.

Quoi qu'il en soit, nous croyons préférable, en attendant que l'accord se fasse sur ce point, d'utiliser pour les transfusions de préférence le sang frais au sang conservé.

Contre-indications et accidents du traitement par la vitamine K

Disons tout de suite qu'aucun accident, qu'aucune contre-indication n'ont jamais été observés chez l'homme pour les doses employées, parfois considérables.

MOLITOR et ROBINSON (219) étudient chez la souris, le rat et le jeune poulet la toxicité de la vitamine K1, du phticol et du 2-méthyl 1,4 naphtoquinone. Ils constatent l'existence d'une marge très vaste entre les doses toxiques et thérapeutiques, il fallait les quantités considérables de 500 mg par kilo pour obtenir un effet toxique. Avec 350 mg par kilo tout se bornait à une chute de l'hémoglobine et des globules rouges. Ils ne pouvaient obtenir avec la vitamine K naturelle aucune action toxique, quelle que soit la dose corporelle.

KOLLER (193) a cependant décrit chez l'homme des incidents avec des doses de 150 à 250 mg de 2-méthyl 1,4 diacétyl napthohydroquinone, données en une seule fois, avec nausées, vomissements, voire même albuminurie et porphyrinurie.

Avec le 2-méthyl 1,4 naphtoquinone, KOLLER observe des troubles digestifs pour des doses supérieures à 3 mg par kilo.

CHYTREK (78) reconnaît que le 2 méthyl 1,4 naphtoquinone peut provoquer à doses massives chez l'animal la formation de méthémoglobine et des convulsions d'origine centrale, mais l'index thérapeutique reste extrêmement favorable : l'administration de dix fois la dose maxima est encore en deçà de la dose toxique.

Les sels hydrosolubles sont encore mieux tolérés. La dose mortelle pour le lapin et le chien est de 100 mg par kilo. La dose thérapeutique courante de 10 mg pour un nouveau-né de 2 kilos correspond seulement à 5 % de la dose mortelle et est bien au-dessous du seuil d'intoxication.

Nous souscrivons entièrement à ces conclusions de CHYTREK, et si nous ne pouvons contrôler les publications de KOLLER concernant l'adulte, nous sommes certains que les doses de 3 mg par kilo, dont nous nous servons couramment, sont bien tolérées par le nouveau-né et le nourrisson — qui réclame des doses beaucoup plus importantes, toutes proportions gardées, que l'adulte.

Signalons enfin que MEUNIER, HINGLAIS et BOVET (235) ont constaté chez le lapin, après des doses de 2-méthyl 1,4 naphtoquinone, supérieures à 1 mg, un retard secondaire du temps de coagulation. Cet effet inverse serait une réaction de l'organisme à l'excès de prothrombine et constituerait ainsi une dangereuse manifestation d'hypervitaminose.

De tels faits d'hypervitaminose n'ont pas jusqu'à présent été publiés chez l'homme.

PHYSIOPATHOLOGIE D'ENSEMBLE de la PROTHROMBINE ET DE LA VITAMINE K

Les éléments de physiopathologie dont nous disposons sont tirés de l'expérimentation, de la pathologie humaine et comparée, de l'anatomie pathologique.

1° Expérimentation.

C'est de l'expérimentation, et non de la clinique, que proviennent les premières notions sur la vitamine K.

DAM, en soumettant les jeunes poulets à un régime carencé en certains lipides, mettait le premier en évidence l'existence d'un facteur anti-hémorragique.

ALMQUIST précise le régime de base qui chez le jeune poulet déclenche une avitaminose K :

Extrait éthéré de chair de poisson.....	17,5
Extrait éthéré de levure de bière.....	7,5
Poudre de riz poli.....	73
NaCl, traces de sulfate de cuivre et de fer.....	1
Huile de foie de morue.....	1

100

Certains aliments s'avéraient riches en vitamine K, tels le foie de porc, la luzerne, et guérissaient le syndrome hémorragique.

Cette première série d'expériences mettait en évidence l'existence d'un facteur anti-hémorragique exogène, apporté par les aliments.

C'est à une autre série d'expériences dues à ALMQUIST, PENTLER et MECCHI (251) que nous devons de connaître *la faculté qu'ont certaines bactéries de faire la synthèse de la vitamine K*.

ALMQUIST était parti de ce fait que la chair de poisson putréfié était beaucoup plus riche en vitamine K que celle du poisson frais. De nombreux germes semblent capables de faire la synthèse de la vitamine K, outre un micro-organisme du type *bacillus cerens* présent dans la chair de poisson putréfié, citons le staphylocoque doré, le colibacille, le subtilis. Le colibacille semble être chez les mammifères le principal germe qui fasse la synthèse de la vitamine K.

HAWKINS et BRINKHOUS (149), en 1936, vont éclairer la pathogénie des hémorragies survenant chez les chiens porteurs de *fistules biliaires*, en les rapportant à un déficit en prothrombine. Ces travaux, confirmés par ceux de SMITH, WARNER, BRINKHOUS et SEEGERs

(101) justifient l'hypothèse première de QUICK, qui attribuait la non-absorption de la vitamine K à l'absence de bile dans l'intestin. Cet auteur avait en effet montré dès 1935 que dans certains ictères existait une diminution importante de prothrombine.

GREAVES et SCHMIDT (137) provoquent une chute de la prothrombine chez le rat en liant les canaux biliaires ou en pratiquant une fistule, alors que le régime seul est impuissant à déterminer l'avitaminose K chez le rat.

Le rôle du foie allait être mis en évidence par une autre série d'expériences :

On savait, depuis les travaux de DOYON et de NOLF, que l'hépalectomie, l'intoxication expérimentale aiguë du foie déclenchaient un syndrome hémorragique, mais on incriminait surtout le fibrinogène.

SMITH, WARNER et BRINKHOUS (299) étudient les effets de l'intoxication chloroformique chez le chien, ils mettent en évidence une chute de la prothrombine plus considérable et plus précoce que celle du fibrinogène. Ils rapportent le syndrome hémorragique à ce déficit en prothrombine.

Au cours d'expériences analogues, QUICK observe une chute du taux de prothrombine au-dessous de 5 %.

WARNER (350) observe une chute analogue de la prothrombine dans des expériences d'hépalectomie partielle.

WARREN et RHODES aboutissent aux mêmes conclusions avec des expériences d'hépalectomie totale.

Les expériences les plus récentes sont celles de BOLLMAN, BUTT et CARILL (30) qui datent de septembre 1940 et qui sont reproduites dans la thèse de TIBI (331). Elles sont intéressantes par les données anatomiques et diététiques qu'elles fournissent.

Les auteurs utilisent le rat blanc mâle de 260 gr. environ auquel ils donnent 20 gr. par jour du régime de base suivant :

Viande maigre.....	44
Farine de biscuit.....	44
Lard.....	8
Sel..... + vitamines	4

100

Pour étudier le rôle du régime alimentaire dans les troubles pathologiques, les auteurs utilisent trois régimes différents :

Régime hydrocarboné =

10 gr. du régime de base + 7 gr. de biscuit.

Régime protéinique =

10 gr. du régime de base + 10 gr. de viande maigre.

Régime lipidique =

10 gr. du régime de base + 3 gr. de lard.

Toutes ces quantités sont isocaloriques.

Les rats sont exposés trois fois par semaine pendant 30 minutes à des vapeurs de tétrachlorure de carbone. Peu de temps avant la mort apparaissent des selles goudronnées traduisant des hémor-

ragies intestinales. Le temps de prothrombine tombe au-dessous de 30 % tandis que le temps de coagulation est nettement allongé.

L'addition de vitamine K ne peut empêcher la chute du taux de prothrombine.

On constate à l'autopsie des suffusions hémorragiques au niveau des voies digestives qui prédominent au niveau du jéjunum. Des hémorragies s'observent également, mais à un moindre degré, dans le foie, le rein, le poulmon, les surrénales, le pancréas, quelquefois dans le cœur et les muscles du squelette.

Seul le foie parmi tous les organes présente des lésions cellulaires autres qu'hémorragiques, ces lésions offrent tous les stades dégénératifs jusqu'à la nécrose.

Les rats soumis au régime glucidique présentent une survie de moitié plus longue que celle des autres rats. Ceux soumis au régime lipidique avaient une survie près de dix fois plus courte que celle des animaux mis au régime standard ou au régime protéinique.

Il est ainsi démontré qu'un foie gravement lésé ne peut plus faire la synthèse de prothrombine malgré un apport abondant en vitamine K.

Parmi les données de l'expérimentation, citons encore les expériences de TUGGLE (330). Cet auteur détermine une hypoprothrombinémie expérimentale en préparant un sérum antiprothrombine chez le cobaye à qui l'on injecte de la prothrombine issue d'un plasma de lapin.

Des injections de ce sérum de cobaye ainsi préparé débandant chez le lapin une hypoprothrombinémie transitoire et modérée. Cette hypoprothrombinémie est plus nette d'ailleurs lorsque l'animal a été laissé à la diète, mais elle ne dépasse jamais 20 %.

Enfin VIGOREUX et LUNAS (335) ont recherché si dans la série animale on pouvait retrouver l'hypoprothrombinémie physiologique observée chez le nouveau-né. Ils étudient lapins, cobayes, chats et cochons. Ils ne trouvent que nette hypoprothrombinémie physiologique que chez le cobaye. Cette hypoprothrombinémie fait défaut si on traite les mères par la vitamine K.

2° Données de la clinique humaine et de la pathologie comparée.

De l'étude clinique qui a été faite dans ce travail, nous pouvons résumer les notions suivantes utiles à la physiopathologie.

L'hypoprothrombinémie se rencontre :

- Chez le nouveau-né, dans les dix premiers jours de la vie, maxima au troisième jour.
- Chez le nourrisson, dans les syndromes de dénutrition aiguë, dans les syndromes toxi-infectieux.
- Chez l'enfant et l'adulte, dans les ictères par rétention prolongée, dans les hépatites sévères, dans les affections graves de la portion terminale de l'intestin (sprue, polypose, colite ulcéreuse, fistule gastrocolique, dérivations chirurgicales étendues).

Données de la pathologie comparée. — Nous avons déjà étudié plus haut le sweet clover disease, dû à l'ingestion de trèfle doux gâté (RODERICK) et dû à la chute du taux de prothrombine (QUICK). Il s'agit de l'action d'une substance toxique, méthylène di-coumarine (LINK) qui agirait par l'intermédiaire du foie, bloquant passagèrement la prothrombine (BRINKHAUS, MEYER et POHLE, VON KAULLA), car elle est sans action sur la coagulation *in vitro*.

3° Données de l'anatomie pathologique.

Nous n'avons guère trouvé de documents expérimentaux, mis à part ceux de BOLLMAN, concernant les lésions anatomiques rencontrées dans les hypoprothrombinémies expérimentales. Nous n'avons trouvé surtout aucun document concernant l'anatomie pathologique dans les hypoprothrombinémies humaines, en dehors des affections hépatiques de l'adulte.

Aussi croyons-nous être les premiers à apporter une liste d'examens histologiques chez des nourrissons présentant des syndromes toxi-infectieux.

Ces examens sont dus à l'amabilité de notre collègue LE-TAN, que nous remercions ici. Ajoutons trois examens histologiques pratiqués par Mme JULIEN Marie, que nous désirons également remercier.

En voici la liste. Nous nous bornerons à donner les résultats de l'examen histologique du foie, l'examen des autres organes n'ayant pas apporté de notions nouvelles.

1. Rog. Bernard, 1 mois, toxicose avec syndrome cholériforme. Antrite.
Taux de prothrombine successifs : 35, 100, 100, 50 %.
Foie : congestion diffuse non systématisée avec œdème et stase. Cellules hépatiques bien conservées, pas d'infiltrats inflammatoires.
Conclusion : pas d'hépatite parenchymateuse proprement dite.
2. Chendre. Laurence, 3 mois et demi. Exsiccose sans diarrhée avec antrite. Taux successifs de prothrombine : 100, 50, 48 et 100 % (le dernier dosage est de 4 jours avant la mort).
Foie : congestion légère, infiltrats inflammatoires dans les espaces portes. Aspect discret des cellules hépatiques avec figure de régénération.
Conclusion : hépatite subaiguë discrète en voie de réparation.
3. Rob. Paul, 2 mois et demi. Neurotoxicose + syndrome cholériforme avec hématomèse. Antrite. Taux successifs de prothrombine : 40 % et 28 %.
Foie : congestion, œdème, légère infiltration inflammatoire des espaces portes. Aspect de cytolysse et de gonflement cellulaire avec surcharge graisseuse et pigmentaire de la cellule.
Conclusion : hépatite parenchymateuse sévère.
4. Lafont., 3 mois. Aspect subtoxique avec exsiccose, selles normales. Antrite. Taux de prothrombine : 37 %.
Foie : congestion diffuse, pas de sclérose, aspect vasculisation discrète.
Conclusion : hépatite parenchymateuse discrète.
5. Hammac. Renée, 2 mois. Neurotoxicose sans exsiccose ni diarrhée, hématomèses. Antrite, puis pleurésie à staphylocoque. Taux de prothrombine successifs : 42, 60, 50, 70, 47, 35 %.

- Foie* : stase, congestion, infiltrats inflammatoires des espaces intertrabéculaires et des espaces portes. Image d'hépatite aiguë dégénérative très accentuée avec surcharge adipeuse et pigmentaire de toutes les cellules.
6. Riv. Alain, 2 mois. Prématuré avec signes d'œdème pulmonaire infectieux. Prothrombine : 60 % le jour de la mort. La veille 100 %.
- Foie* : congestion diffuse, œdème, quelques infiltrats inflammatoires. Cellules nécrotiques. Hépatite parenchymateuse.
7. Piqu. Aliette, 2 mois et demi. Déshydratation progressive sans aspect toxique véritable, puis neurotoxicose terminale. Moelena, signes secondaires à une antrite. Taux successifs de prothrombine : 60, 50, 100, 100, 55, 100, 100, 60 %.
- Foie* : image d'hépatite aiguë dégénérative massive, se traduisant par la vacuolisation de la totalité des cellules hépatiques avec images de dégénérescence graisseuse et granuleuse, on note encore des dépôts pigmentaires et la disparition de la trabéculiation.
8. Briss. Jean, 1 mois et demi. Toxicose avec exsiccose. Collapsus cardiovasculaire. Hématémèses. Antrite. Taux de prothrombine : 42 %, 40 %.
- Foie* : distension légère des capillaires intratrabéculaires. Léger aspect vacuolaire. Quelques infiltrats inflammatoires. Hépatite légère.
9. Her. Josette, 7 mois. Chute progressive de poids secondaire à antrite. Taux successifs de prothrombine : 40, 27 et 20 %
- Foie* : importante dégénérescence vacuolaire, œdème, infiltrats inflammatoires, donc hépatite parenchymateuse accentuée.
10. Franç. Cl., 7 mois. Neurotoxicose due à une méningite à pneumocoque. Prothrombine : 17 %.
- Foie* : aspect vacuolaire des cellules, congestion, infiltrats inflammatoires.
- Conclusion** : hépatite subaiguë.
11. Favrin., 5 mois. Neurotoxicose due à une méningite à Pfeiffer. Prothrombine : 5, 10 %.
- Foie* : tuméfaction cellulaire, nucléolyse, aspect de dégénérescence granuleuse du protoplasme. Infiltrats inflammatoires.
- Conclusion** : hépatite parenchymateuse accentuée.
12. Limonn., 2 mois et demi. Toxicose avec collapsus cardiovasculaire. Pleurésie purulente. Taux successifs de prothrombine : 100, 47, 25, 100, 42, 55 %.
- Foie* : congestion et stase sans lésions parenchymateuses nettes.
13. Tarowska, 1 mois. Œdème, ictère, gros foie et anémie grave d'origine hérédo-syphilitique. Prothrombine : moins de 5 %.
- Foie* : lésions généralisées et diffuses sous forme de cirrhose monocellulaire typique avec quelques îlots de gommès miliaires.
14. Dorm., 15 jours. Syndrome de dénutrition primitive. Prothrombine : 35, 75, 100, 62 %. Dégénérescence vacuolaire à topographie centrolobulaire rappelant le foie interverti, quelques infiltrats inflammatoires.
- Conclusion** : hépatite légère aiguë.
15. Bats. Ictère grave du nouveau-né. Taux successifs de prothrombine : 15, 37, 52 et 100 % (remontée normale chez nouveau-né).
- Foie* : cellules hépatiques normales, légère réaction réticulaire, vaisseaux gorgés de cellules jeunes de la lignée érythroblastique.
16. Nicola. Cyanose, troubles respiratoires, anurie à l'autopsie : hémorragie méningée typique. Pr. = 15 % au 16^e jour.

Foie : examen microscopique (Mme JULIEN-MARIE) : les capillaires très congestionnés compriment les trabécules. La cellule hépatique paraît normale, son noyau bien conservé. Les cellules de KUPFFER sont très abondantes, la veine sus-hépatique et les vaisseaux de l'espace porte sont hyperhémisés, on note dans ces régions une discrète infiltration leucocytaire.

17. Orden. Michel. Hémorragie méningée, purpura (prothrombine = 37 %).

Foie (Mme JULIEN-MARIE). Congestion des capillaires, les cellules hépatiques ont un cytoplasme finement vacuolisé (stéatose probable), leur noyau souvent disparu. Quelques infiltrations leucocytaires, légère prolifération des cellules de KUPFFER.

En résumé, foie congestionné avec hépatite parenchymateuse légère.

De ces 17 cas, nous pouvons déduire les faits suivants : les cas n^{os} 1, 16, 12 et 15 ne présentent pas de lésions parenchymateuses nettes.

Les taux de prothrombine dans trois de ces cas sont peu abaissés : demeurés à 100 % dans le cas n^o 15, il ne baisse, dans les autres cas, que la veille ou le jour de la mort (aux environs de 55 %).

Le cas n^o 16 concerne une hémorragie méningée, l'absence de lésion parenchymateuse, la discrétion des lésions interstitielles contrastent avec l'importance de l'hypothrombinémie (15 %) et plaident en faveur de l'hypothèse que nous avons faite d'un trouble de régulation nerveuse.

Tous les autres cas, soit 13 sur 17, présentent des lésions plus ou moins graves d'hépatite.

Parmi ces 13 cas, nous trouvons 5 hépatites accentuées; le taux de prothrombine du dernier dosage avant la mort était le suivant :

Cas n ^o 3.....	28 %
Cas n ^o 5.....	35 %
Cas n ^o 7.....	60 %
Cas n ^o 9.....	20 %
Cas n ^o 11.....	10 %
Cas n ^o 13.....	5 %

Donc, à part le cas n^o 7, qui gardait un taux exceptionnellement élevé (60 %), les autres enfants sont morts, malgré le traitement par la vitamine K, avec un taux de prothrombine très abaissé (en moyenne 20 %).

Au contraire, les 5 enfants morts avec des lésions d'hépatite moins importantes ont des taux de prothrombine relativement moins abaissés.

N ^o 2.....	100 % (4 jours avant la mort)
N ^o 4.....	37 %
N ^o 8.....	40 %
N ^o 10.....	17 %

(mais pas d'injection préalable de vitamine K)

N ^o 14.....	62 %
------------------------	------

leur taux de prothrombine moyen avant la mort et malgré la vitamine K était en moyenne de 50 %.

En conclusion, on peut accuser le foie d'être la cause d'hypoprothrombinémie vitamino-résistante dans ces 17 cas terminés par la mort, et 13 fois sur 17 des lésions certaines d'hépatite parenchymateuse viennent l'affirmer.

Il y a de plus un certain parallélisme entre l'importance de l'atteinte hépatique et le taux final de prothrombine chez le sujet traité par la vitamine K.

En effet :

pour les lésions graves, le taux moyen est....	de 20 %
pour les lésions plus légères	de 50 %
pour les lésions inapparentes.....	de 55 %

Il s'agit bien entendu de sujets traités par la vitamine K; en l'absence de tout traitement les taux seraient beaucoup plus bas.

Il reste cependant deux cas (n^{os} 1 et 12) où la mort est survenue avec un taux de prothrombine légèrement abaissé et que n'expliquent pas les lésions parenchymateuses qui semblent manquer.

Peut-être en est-il de même dans les lésions curables.

Notons cependant que si, dans ces cas, l'atteinte parenchymateuse semblait manquer, il existait toujours des lésions interstitielles, de stase, de congestion ou d'œdème susceptibles de retentir sur la cellule hépatique d'une façon trop fine ou trop récente pour qu'un examen histologique classique puisse les dépister.

Dans la majorité des cas d'hypoprothrombinémie résistant à la vitamine K, des lésions hépatiques évidentes rendent compte de la vitamino-résistance.

Il est probable que dans les formes curables par la vitamine K existe aussi une atteinte hépatique, mais plus discrète et elle-même curable.

Munis de ces renseignements expérimentaux, cliniques et anatomiques, nous pouvons concevoir à l'heure actuelle la *physiologie du couple Prothrombine-Vitamine K* de la façon suivante :

La vitamine K qui se trouve dans de nombreux aliments (origine exogène) est formée par synthèse dans l'intestin terminal à partir des bactéries (origine endogène). Cette vitamine K est absorbée grâce aux sels biliaires, et arrive au foie. Là elle est utilisée par la cellule hépatique qui fera la synthèse de la prothrombine.

La synthèse est continue, aucun stockage de vitamine K n'existe. Dès que la synthèse fait défaut, la prothrombine étant régulièrement détruite, le taux de prothrombine s'effondre.

Nous allons développer chacun de ces points :

1° Apport en vitamine K. Origine exogène.

Nombreux sont les aliments riches en vitamine K et susceptibles de s'opposer à l'avitaminose expérimentale des jeunes poulets soumis au régime d'ALMQUIST.

Ce sont :

Parmi les céréales, le chènevis, les grains de chanvre, le soja, alors que le riz (sans son épicarpe), les graines de tournesol, le blé, le seigle en sont dépourvus.

Parmi les végétaux, la tomate, le chou, l'orange, les épinards, la luzerne ou alfalfa.

Parmi les produits animaux, le foie de porc, le jaune d'œuf, le fromage, le poisson putréfié, alors que reins, surrénales, thymus de bœuf ou de veau n'en contiennent que peu et que le muscle de bœuf en est dépourvu.

Existe-t-il chez l'homme une carence d'apport?

S'il existe chez le poulet une carence d'apport, ce n'est pas que ses bactéries intestinales ne font pas la synthèse de la vitamine K (et les fèces de ces poulets en contiennent), mais que formée au niveau de l'intestin terminal, cette vitamine K n'est pas absorbée mais rejetée avec les excréments et il faut soigneusement éviter la coprophagie dans l'expérimentation.

Chez l'homme il n'y a jamais carence d'apport puisque, comme chez les mammifères, la source endogène de vitamine K supplée à tout apport défaillant, et les 4 cas décrits par KARK et LOZNER concernent des carences complexes et sont restés isolés dans la littérature. On ne peut donc invoquer cette cause, ainsi que le font MM. PORTES et VARANGOT pour expliquer les hypotherbinémies fréquentes qu'ils trouvent chez les femmes enceintes par la méthode électrophotométrique de MEUNIER, et qui nous semble tenir à la méthode même.

Chez le nouveau-né, au contraire, la carence d'apport va s'ajouter pendant les trois premiers jours de la vie à l'absence de synthèse endogène pour expliquer la chute de la prothrombine physiologique. En effet, le nourrisson ne reçoit avant le troisième jour que des quantités très minimes de lait, lui-même très pauvre en vitamine K.

2° Synthèse intestinale de la vitamine K. Apport endogène.

Cette synthèse explique qu'il est impossible d'obtenir chez les mammifères une avitaminose K par le régime seul (expérience de GREAVES sur le rat, d'ADAMS (32) qui maintient des animaux adultes pendant 65 jours à un régime privé de vitamine K sans abaisser la prothrombine).

Cette synthèse intestinale est essentiellement le fait de la flore à *colibacilles*. Si la richesse en colibacilles augmente, la vitamine K formée, croît. Inversement, selon BUSING (323), un apport alimentaire riche en vitamine K favorise la multiplication du colibacille. Une alimentation dépourvue de vitamine K se traduit par une disparition du colibacille en trois semaines environ.

Il est possible que cette synthèse intestinale soit perturbée dans les syndromes digestifs graves de l'adulte ou du nourrisson (diarrhées cholériformes — sténose du pylore par exemple). Mais dans ces syndromes digestifs c'est surtout l'absorption qui est en cause.

3° Absorption intestinale de la vitamine K.

Quelle que soit son origine, exogène ou endogène, de par sa nature liposoluble, la vitamine K nécessite des *sels biliaires* pour son absorption.

L'absence de bile (occlusion ou fistule biliaire) sera donc cause d'hypoprothrombinémie.

L'état de la muqueuse intestinale elle-même peut jouer un rôle et les lésions profondes, étendues de l'intestin (colites ulcéreuses, sprue, résections chirurgicales étendues, etc...) peuvent être dans quelques cas cause d'hypoprothrombinémie.

Selon BURGER et SCHRAGE (64), un repas riche en graisses raccourcit de 31 % la première phase de la coagulation pendant les trois heures qui suivent. Dans les affections hépatiques, on n'observe plus ce raccourcissement pas plus que d'hyperlipémie.

POHLE et STEWART (255) comparent les prothrombines chez 3 sujets à jeun depuis 24 heures et chez les mêmes sujets 2 heures après un repas contenant 120 grammes de graisses, ils constatent que le temps de prothrombine passe de 10" à jeun à 8" 1/2 heure après les repas.

En conclusion pratique, on pourrait recommander de doser la prothrombine à jeun pour se mettre à l'abri de ces variations physiologiques. En fait, la prothrombinémie n'est influencée que de façon insensible par un repas moyen. Chez le nourrisson, il est d'ailleurs difficile de faire des dosages à jeun et l'on est sûr qu'un taux de prothrombine abaissé est valable, qu'il ait été fait avant ou après une tétée.

4° Assimilation hépatique de la vitamine K et synthèse de la prothrombine.

Absorbée par les vaisseaux mésentériques, la vitamine K rencontre comme premier viscère le foie.

Par un processus que nous ignorons, la cellule hépatique utilise cette vitamine K pour faire la synthèse de la prothrombine.

Si le foie est gravement lésé (hépatites aiguës toxiques ou infectieuses, hépatectomie), il ne peut plus utiliser la vitamine mise à sa disposition. Il s'agit d'une véritable *vitamino-résistance par carence d'assimilation*.

Sur ces notions se fonde le *test d'insuffisance hépatique* imaginé chez l'adulte par KOLLER (193).

Ce test a été repris par de nombreux auteurs: ALLEN et JULIAN (14), GOTH, JEANNERET de Genève, POHLE et STEWART, ARMENTANO et GEHR (31), HANSEN et BEGRUP, qui confirment sa valeur. RAVINA le décrit dans une revue générale de la Presse Médicale n° 32 (août 1943).

L'absence de remontée de la prothrombine chez l'adulte après injection parentérale de 30 mg de vitamine K atteste l'importance des lésions hépatiques.

Ce test nous paraît *plus précieux encore chez le nourrisson* pour qui nous possédons moins de tests hépatiques que pour l'adulte. Le seul test employé, et qui l'est rarement, est la galactosurie provoquée qui est difficile à pratiquer et à interpréter. (Il est en particulier difficile de calculer les doses de galactose à faire ingérer, d'être sûr qu'elles sont bien ingérées et non rejetées, difficile enfin

de recueillir les urines à heure fixe chez les nourrissons du sexe masculin.)

Au contraire, rien n'est plus facile avec notre microméthode d'explorer la réponse d'une hypoprothrombinémie à l'injection de 10 mg de vitamine K.

L'absence de remontée affirme l'intensité des lésions hépatiques (et permet de porter un sombre pronostic).

5° Destruction de la prothrombine.

C'est là un chapitre pratiquement inconnu. L'existence d'une destruction continue de prothrombine peut se déduire de l'effondrement quasi-immédiat de la prothrombine toutes les fois que la synthèse hépatique vient à manquer.

HOWELL étudie ce problème de la formation continue et de la destruction continue de la prothrombine, il pense qu'il existe une protéolyse de la prothrombine et du fibrinogène, servant à la nutrition de cellules et protégeant l'intégrité capillaire.

LORD et KAUFER étudient le siège de la destruction de la prothrombine. Ils concluent, dans un travail que nous n'avons pu lire, au siège pulmonaire vraisemblable de cette destruction.

TOCANTINS soulève par son expérience de sérum anti-prothrombine (voir plus haut) la possibilité de destruction de la prothrombine par des anticorps.

La pathologie comparée nous a appris l'existence du sweet clover disease et de l'action hypoprothrombinémiante des dérivés de la dicoumarine. Existe-t-il chez l'homme une cause analogue d'hypoprothrombinémie? Serait-ce une déviation du métabolisme de la vitamine K elle-même, qui pourrait aboutir à la formation d'anti-K?

Toute conclusion sur ce chapitre serait prématurée, nous nous sommes bornés à soulever la question de cette destruction continue de la prothrombine dont l'exagération pourrait être une cause d'hypoprothrombinémie.

Destruction et production continue, puisque le taux de prothrombine demeuré constant suppose une *régulation* délicate.

Cette régulation est-elle d'ordre humoral et en quelque sorte automatique comme la régulation de la sécrétion de l'insuline qui semble réglée directement par le taux de glycémie sans nécessiter d'intermédiaire nerveux?

Existe-t-il une *régulation nerveuse*? En faveur de cette hypothèse, nous avons des arguments d'ordre clinique (fréquence des cas de neurotoxique, importance très particulière de l'hypoprothrombinémie dans les méningites aiguës et hémorragies méningées).

Nous savons d'autre part le rôle important que joue le système neurovégétatif dans les syndromes toxiques du nourrisson (RIBAUDEAU-DUMAS et Mme LOEWE, Lyon).

Nous comptons prochainement apporter des arguments expérimentaux.

Physiopathologie particulière à chaque âge

Après l'exposé précédent, nous pouvons être très brefs :

1° Nouveau-né.

À la naissance, le nouveau-né présente un déficit léger qui est celui du cordon.

Ce déficit s'exagère les trois premiers jours. Ce n'est pas le foie qui est en cause puisque la vitamine K ramène à la normale le taux de prothrombine. Ce n'est pas non plus l'absorption intestinale puisque la vitamine K est active per os.

C'est donc et l'apport exogène (faible quantité de lait pauvre en vitamine K) et l'apport endogène qui sont déficients. La flore intestinale ne se développe guère avant le troisième jour et le colibacille n'apparaît qu'après les autres bactéries (acidophile, bifidus, entérocoque).

De fait, l'examen du méconium et des premières selles montrent la pauvreté en vitamine K, alors que, selon PLUM, les selles d'adulte contiennent au moins 3.000 unités de vitamine K par gramme de matières desséchées. PLUM ajoute que la teneur de la vésicule biliaire en bile est moindre chez le nouveau-né que chez l'adulte et conclut qu'il n'est pas impossible que le nouveau-né ait un manque relatif de bile dans son intestin (cette hypothèse nous paraît douteuse car nous avons vu que, même dans les atrésies congénitales des voies biliaires, l'hypoprothrombinémie revenait à la normale dans des délais normaux).

2° Toxi-infections graves du nourrisson.

Tous les éléments concourant à la formation de la prothrombine peuvent être intéressés :

- *L'apport exogène* est le plus souvent nul, du fait de l'intolérance digestive qui peut être complète et l'enfant, souvent perfusé, ne reçoit aucun apport en vitamine K pendant plusieurs jours.
- *La formation endogène* est sans doute modifiée toutes les fois où il y a syndrome cholériforme avec selles incessantes purement séreuses ou muqueuses, les conditions de pH et d'activité de la flore intestinale étant brusquement bouleversées.
- *L'absorption intestinale* est sûrement modifiée dans les formes s'accompagnant de diarrhée séreuse où l'enfant ne peut plus absorber l'eau, encore moins les graisses (et la vitamine K est liposoluble).
- Mais l'élément essentiel nous paraît être l'*atteinte hépatique*.
 - Tantôt légère, réversible, curable,
 - Tantôt grave, irréversible, avec dégénérescence granulo-graisseuse. La prothrombine ne répond plus au traitement vitaminique. L'enfant peut avoir conservé une

bonne tolérance digestive, une bonne absorption intestinale, son taux de prothrombine baisse, le pronostic est fatal.

— Enfin, un *trouble du mécanisme de régulation* s'ajoute peut-être, atteinte de la régulation nerveuse qui porte soit sur le système nerveux central, soit sur le système neuro-végétatif.

Cette atteinte du système neuro-végétatif pourrait jouer de deux façons dans les hémorragies au cours des toxicoses, soit en troublant la régulation de la prothrombine, soit en provoquant des ruptures capillaires par vasodilatation, le suintement ou l'hémorragie capillaire étant entretenue par l'hyperthrombinémie.

Des travaux en cours viendront apporter, nous l'espérons, les précisions utiles.

Retenons enfin des expériences de BOLLMANN, BUTT et SNELL, évoquées plus haut, que le régime hydrocarboné donne une survie de moitié plus longue chez les rats intoxiqués par des vapeurs de tétrachlorure de carbone, le régime lipidique une survie dix fois plus courte que le régime mixte ou protidique. Nous pouvons appliquer cette notion aux toxicoses des nourrissons, à qui l'on fait une perfusion. *Le sérum glucosé*, seul ou en majeure partie, semble indiqué. C'est le mieux toléré par les lésions hépatiques.

En résumé, la physiopathologie de la prothrombine n'est pas encore clairement élucidée et bien que déjà avancée, de nombreux points restent encore obscurs.

A. — RÉSUMÉ

— La prothrombine est un ferment de coagulation préformé dans le plasma et dont le taux est remarquablement fixe.

1. Méthodes.

— Les très nombreuses méthodes de dosage de la prothrombine se ramènent à trois types principaux : méthode avec thromboplastine (type méthode de QUICK). Méthode avec thromboplastine + héparine (type méthode de DAM et GLAVIND). Enfin méthode électrophotométrique de MEUNIER — n'utilisant aucun ferment de coagulation.

Nous donnons la préférence à la méthode de QUICK et nous rejetons la méthode de MEUNIER.

Nous avons pratiqué une micro-méthode que nous avons adaptée aux dosages chez le nourrisson et qui dérive de la méthode de QUICK, tout en étant beaucoup plus simple.

2. Prothrombinémie du nouveau-né sain.

— Il existe chez le nouveau-né sain une hypoprothrombinémie qui s'exagère dans les trois premiers jours de la vie pour se corriger progressivement. Un taux normal est retrouvé au 10^e jour et va se maintenir.

— Nous n'avons pas trouvé d'influence nette sur la prothrombinémie du nouveau-né de la prématurité ni de la débilité. L'ictère physiologique ne joue aucun rôle, l'alimentation joue un rôle effacé.

3. Prothrombine et syndrome hémorragique du nouveau-né.

— Le syndrome hémorragique du nouveau-né coïncide avec l'hypoprothrombinémie accentuée des trois ou cinq premiers jours.

— L'hypoprothrombinémie est cause d'hémorragies et parmi celles-ci d'hémorragies méningées, seules les hémorragies méningées ont la particularité de retentir à leur tour sur le taux de prothrombine qui demeure abaissé, d'où un véritable cercle vicieux.

— La vitamine K a une action curative remarquable sur le syndrome hémorragique du nouveau-né, mais le véritable traitement des hémorragies méningées doit être préventif.

— La triade ictère grave du nouveau-né, anasarque fœtoplacentaire, anémie grave du nouveau-né, s'accompagne d'hypoprothrombinémie, mais celle-ci est curable par la vitamine K, sans pour cela empêcher l'issue fatale.

4. Prothrombinémie dans les toxi-infections graves du nourrisson.

— Chez le nourrisson, nous avons étudié 45 observations complètes d'hypoprothrombinémie. Quatorze fois seulement la dyscrasie se manifestait par des hémorragies, dans les autres cas la dyscrasie demeurait occulte (neuf fois) ou latente.

— Il n'y a pas de relation directe entre l'abaissement de la prothrombinémie et la fréquence ou l'importance des hémorragies.

— L'hypoprothrombinémie est quasi constante dans les toxi-infections du nourrisson (92,5 % des cas).

— Si elle devient plus rare après 6 mois, c'est que les toxicoses sont plus rares, passé cet âge.

— La réponse de cette hypoprothrombinémie à la vitamine K fournit de précieuses indications pour le pronostic, plus fidèles que les signes cliniques et biologiques et non faussées par la perfusion.

— Devant un enfant présentant un état général grave et une otite, si l'on hésite sur l'existence d'une antrite, la constatation d'une hypoprothrombinémie est un argument de valeur en faveur d'une oto-antrite.

— Le traitement par la vitamine K dans les toxicoses du nourrisson peut arrêter les hémorragies ou prévenir des hémorragies plus graves par leur siège (surrénales, méninges) que par leur abondance.

5. Prothrombinémie dans les autres affections du nourrisson.

— Le taux de prothrombine n'est pas modifié ni par les infections aiguës bénignes, ni par les infections chroniques, ni par la tuberculose du nourrisson.

— L'étude de la prothrombine est précieuse dans l'ictère du nourrisson, pour dépister la participation hépatique. La réponse de la prothrombine à la vitamine K est un test précieux d'insuffisance hépatique.

— L'hypoprothrombinémie est un signe tardif de l'atrésie congénitale des voies biliaires, ou bien traduit une dyspepsie surajoutée. Elle accompagne alors une chute de poids.

— Le taux de prothrombine n'est pas influencé par le chiffre des hématies et ne tombe pas dans les anémies graves.

— Dans la sténose du pylore la prothrombine demeure souvent normale, mais dans quelques cas peut s'effondrer et donner même lieu à un syndrome hémorragique. Il en est de même dans les sténoses duodénales.

— Dans les syndromes de dénutrition primitive du nourrisson, la prothrombine demeure abaissée.

6. Prothrombinémie chez l'enfant et l'adulte.

— Les hypoprothrombinémies deviennent exceptionnelles au-dessus de deux ans. Nous n'avons pas trouvé de modification dans les scarlatines, dans les diphtéries (même hémorragiques), dans l'ictère catarrhal, ni enfin dans les maladies hémorragiques (purpura, leucémies).

— Chez l'adulte, les affections hépatovésiculaires résument l'essentiel de la pathologie de la prothrombine qu'il s'agisse d'occlusion biliaire prolongée (avitaminose K d'absorption) ou d'hépatites infectieuses ou toxiques (avitaminose K d'assimilation).

7. La vitamine K.

— La vitamine K naturelle est liposoluble. Ses formes synthétiques sont des dérivés de la naphthoquinone.

— Aux unités physiologiques du début, on a substitué un dosage pondéral.

— La vitamine K n'a aucun rapport avec la vitamine D. Au contraire, elle possède une légère activité vitaminique P.

— S'opposant à l'action de la vitamine K, le méthylène dioxycouma-

rine (anti-K), responsable du sweet clover disease, abaisse le taux de prothrombine.

— Nous avons utilisé le 2-méthyl-1,4 naphthoquinone (K. Thrombyl) sous ses deux formes liposolubles et de di-ester hydrosoluble.

— La forme liposoluble injectée par voie intramusculaire à la dose de 10 mg nous paraît la plus active chez le nouveau-né et le nourrisson.

— Chez le nouveau-né nous conseillons d'associer un traitement prophylactique indirect maternel à un traitement prophylactique direct, soit par voie intramusculaire lorsque l'on a des raisons de craindre une hémorragie méningée, soit per os lorsque l'accouchement a été normal.

— Chez le nourrisson nous conseillons un traitement préventif avant antrotomie et un traitement systématique dans les toxi-infections.

— La transfusion, qui garde tous ses droits en cas d'anémie aiguë, a un effet moindre et plus fugace que la vitamine K sur la prothrombinémie. Lorsque la perte de sang n'est pas considérable, nous préférons la vitamine K.

— Le sang conservé perd une partie de sa prothrombine et semble inapte aux transfusions pour syndrome hémorragique.

— On ne constate jamais chez l'homme ni accidents ni manifestations d'hypervitaminose K.

8. Physio-pathologie du couple prothrombine-vitamine K.

— La physio-pathologie du couple prothrombine-vitamine K peut être décomposée comme suit :

Les aliments constituent une source exogène plus ou moins riche de vitamine K. La flore intestinale, surtout les colibacilles, constituent une source endogène. Cette vitamine K liposoluble est absorbée à la faveur des sels biliaires et nécessite une muqueuse intestinale intacte.

Elle arrive au foie où la cellule hépatique saine fait la synthèse de la prothrombine.

— Lorsque le foie est lésé, ce qui est la règle dans les toxi-infections du nourrisson (17 examens histologiques), la synthèse de la prothrombine devient impossible. Il n'existe aucune réserve de prothrombine et dès que s'interrompt cette production continue, comme la destruction de la prothrombine est elle-même continue, le taux de prothrombine s'effondre.

— La conservation d'un taux fixe de prothrombine suppose un mécanisme régulateur qui peut être d'origine hormonale ou d'origine nerveuse comme nous le laissent entrevoir des travaux en cours.

B. — CONCLUSIONS

- 1° Nous apportons une microméthode personnelle dont l'application est chez le nourrisson particulièrement précieuse.
- 2° Nous avons confirmé la constance d'une hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né, contrastant avec le taux de prothrombine normal des mères.
- 3° Dans le syndrome hémorragique du nouveau-né (dont les hémorragies digestives sont le type), l'hypoprothrombinémie est la cause dominante. Un traitement préventif et curatif par la vitamine K met désormais à l'abri de ces hémorragies. Le traitement préventif doit devenir systématique dans les Maternités de France, comme il l'est déjà dans certains pays étrangers. Il en est de même pour les hémorragies méningées, à la condition que le facteur étiopathogénique essentiel soit l'hypoprothrombinémie.
- 4° Il n'y a pas de relations mathématiques entre le taux de prothrombine et la tendance hémorragique (ni chez le nouveau-né, ni chez le nourrisson atteints de toxicose). Des taux très abaissés peuvent se voir sans hémorragie. Un taux de prothrombine abaissé entretient une hémorragie mais ne suffit pas à la déclencher.
- 5° La prothrombinémie du nourrisson n'est pas influencée dans les infections aiguës bénignes ni dans les rares infections chroniques du nourrisson; par contre, elle subit des variations profondes au cours des toxi-infections graves. L'hypoprothrombinémie y est presque constante (92 % des cas), particulièrement facile à mettre en évidence et constitue un stigmate humoral de la toxicose du nourrisson. Parfois manifestée, elle reste le plus souvent latente. Les microdosages en série nous ont fourni certaines données concernant le pronostic. C'est l'atteinte hépatique qui semble expliquer la chute de la prothrombine dans les toxicoses, ainsi qu'en témoignent les nombreux examens histologiques du foie que nous avons pratiqués.
- 6° Dans les infections hépatiques du nourrisson, l'étude de la résistance de l'hypoprothrombinémie à l'injection de vitamine K constitue un test précieux d'insuffisance hépatique.

- 7° Chez l'enfant de plus de deux ans nous n'avons pas retrouvé ces faits, comme si au delà d'un certain âge l'équilibre de la prothrombinémie devenait plus stable.
- 8° Nous avons enfin rappelé les connaissances actuelles sur la physio-pathologie de la prothrombine et de la vitamine K, et soulevé l'hypothèse d'une régulation nerveuse de la prothrombinémie.

Vu, le *Président de Thèse* :
M. R. DEBRÉ

Vu, le *Doyen* :
BAUDOIN

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

Nous avons marqué d'un astérisque * les références bibliographiques concernant plus particulièrement l'enfant.

1. **Aggeler (P. M.) et Lucia (J. P.).** *Study of some variable affecting the prothr. time.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **38**, 11-16; février 1938.
2. **Almquist (H. J.).** *Antihemorr. vitamin.*
Poultry Soc., **16**, 166-172; mai 1937.
3. **Almquist (H. J.).** *Antihemorr. vit. Further studies.*
Journ. Biol. Chem., **120**, 635-640; septembre 1937.
4. **Almquist & Klose.** *Antihemorr. activity of pure synthese phticol.*
J. Am. Chem. Soc., **6**, 1611; juin 1939.
5. **Almquist & Klose.** *Color reaction in vit. K concentrates.*
J. Am. Chem. Soc., **6**, 1610; juin 1939.
6. **Almquist & Klose.** *The antihemorrhagic activity of certain naphthoquinons.*
J. Am. Chem. Soc., **7**, 1923; juillet 1939.
7. **Almsquist & Stokstad.** *Hemorrhagic chick disease of dietary origine*
Journ. Biol. ch., **111**, 105; septembre 1935.
8. **Almquist & Stokstad.** *Purification of the antihem. vit.*
Journ. Biol. Chem., **114**, 241; mai 1936.
9. **Almquist & Stokstad.** *Essay procedure for vit. K.*
Journ. Nutrition, **14**, 235; septembre 1937.
10. **Aigner.** * *Taux prothr. du nouveau-né et ses modifications avec vit. K.*
Wiener Klinische Woch. **66**; 29 janvier 1943.
11. **Almquist & Klose.** *Comparative activity of antihemorrhagic compounds.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.; **45**, 55; octobre 1940.
- 11 bis. **Ansbacher, Fernholz-Dolliver.** *Actives derivative of 2 methyl, 1',4 naphloquinon.*
J. Am. Chem. Soc., **62**, 155; janvier 1940.
12. **Anderson-Newmann.** *Chemistry on the lipids of tubercle Bacilli.*
J. Biol. Chem., **110**, 773; août 1933.
12. **Audrus & Lord.** *Clinical investigations of factors causing prothrombin deficiencis; significance of liver in the production and correction.*
Arch. Surg., **41**, 596; septembre 1940.
14. **Allen Julian.** *Clinical use of synthetic substance resembling vit. K. (2 methyl 1',4 naphloquinon).*
Arch. Surg., **40**, 912; mai 1940.
15. **Andrus & Lord.** *Correction of prothr. deficiencis by means of 2 methyl 1',4 naphloquinons injected intramuscularly.*
J. A. M. A., **114**, 1336; avril 1940.
16. **Andrus, Lord & Moore.** *Effect of hepatectomy on plasma prothr. and utilisation of vit. K.*
17. **Ansbacher, Fernholz.** *Simple compounds with vit. K activity.*
J. Am. Chem. Soc., **61**, 1929; juillet 1939.
18. **Almquist & Klose.** *Isolation of vitamin K as a choleic acid.*
J. Am. Chem. Soc., **61**, 475; mars 1939.
19. **Ansbacher, Fernholz, Mac Phil-lancy.** *Natural Vitamin K and synthetic vitamin Kf.*
Proc. Soc. Exper. Biol et Med., **42**, 655; novembre 1939.

20. **Ansbacher.** *New observations on deficiency of chick.*
Science, **88**, 321; septembre 1938.
21. **Ansbacher.** *New type of deficient diets.*
Proc. Soc. Exper. Biol et Med., **44**, 248; mai 1940.
22. **Almquist, Stokstad.** *Nutritional deficiency causing gizzard erosions in chicks.*
Nature, **137**, 581; avril 1936.
23. **Anderson, Karabin, Udesky.** *Seed. Parenteral administration of water soluble compound with vit. K. activity: 4 amino, 2 methyl, 1 naphthol hydrochloride.*
Arch. Surg., **41**, 1244; novembre 1940.
24. **Allen Julian.** *Response of plasma prothrombin to vit. substitute therapy in cases of hepatic disease.*
Arch. Surgery, **41**, 1363; décembre 1940.
25. **Almquist, Pentles, Mecchi.** *Synthesis of antihemorrhagic vitamin by bacteria.*
Proc. Soc. Exp. Biol & Med., **38**, 336; avril 1938.
26. **Andrus, Lord.** *Use of intramuscular injections of 2 methyl, 1,4 naphthoquinone in treatment of prothrombin deficiencies with note on role of liver in response to this on other substances with vitamin K activity.*
Ann. Surger., **112**, 783; octobre 1940.
27. **Ansbacher, Fernholz, Dolliver.** *Water soluble antihemorrhagic compounds.*
Proc. Soc. Exper. Biol & Med., **43**, 652; avril 1940.
28. **Alajouanine, Marquezy, Hornet & Mlle Ladet.** *Les lésions du système nerveux au cours du syndrome malin toxoinfectieux.*
Bull. & Mem. Soc. Med. Hx; 14 juin 1938.
29. **Aubertin.** *Notes sur la coagulation du sang dans les tubes de verre Pyrex et de verre Iena.*
Le Sang, 439; 5 mars 1938.
30. **W. Adams.** *Strahlen Th.*, **7**, 114; janvier 1942.
Cr. in journal de Radio, **9**, 153; 1942-1943.
31. **Armentano, Geher.** *Utilisation du temps de prothrombiné et de la vitamine K comme test de la fonction hépatique.*
Klin. Woch., **19**, 425; 9 mai 1942.
32. **Adams.** *Taux de prothrombine chez les animaux soumis à une alimentation carencée en vitamine K.*
Klin. Woch., **9**, 196; 28 février 1942.

B

33. **Boland.** *Patholog. data in cases of jaundice and pathol. hemorrhagic.*
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, **13**, 70-72; février 1938.
34. **Brinkhous, Smith, Warner.*** *Plasma prothr. level in normal infancy and in hemorr. disease of the new born.*
Am. Journ. Med. Sc., **193**, 475; avril 1937.
35. **Brinkhous & Warner.** *Effect. vit. K on hypoprothrom. of experim. liver injury.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **44**, 609; juin 1940.
36. **Butt, Snell & Osterberg.** *The use of vit. K and bile in treatment of the hemorrhag. diathese in cases of jaundice.*
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., **13**, 74-77; février 1938.
37. **Butt, Snell & Osterberg.** *Further observations*, **13**, 753-764; novembre 1938.
38. **Butt, Snell. & Osterberg.** *The preoperativ administr. of vit. K to patients having jaundice.*
J. Am. Med. Ass., 383; juillet 1939.
39. **Butt & Snell.** *Supplem. report on vit. K.*
J. A. M. A., 2056; 2 décembre 1939.
40. **Butt.** *Clinical application of vit. K.*
Illinois M. J., **78**, 509; décembre 1940.
41. **Butt.** *Pre and portoperativ use in cases of prothrombin deficiency.*
S. Clin. North America, **20**, 1203; août 1940.
42. **Brinkhous.** *Plasma prothrombin.*
Medecine, **19**, 329; septembre 1940

43. **Bordet & Delange.** Coagulation du sang et genèse de la thrombine.
Ann. Institut Pasteur, 657-674, 737-766, septembre 1912.
44. **Barfeld (Debora).**
Thèse doctorat Médecine, Paris 1940.
45. **Bourdon.** Vitamine K.
In Encyclopedie Medico-chir. Pediatric, tome I.
46. **Bauer.** Sur l'hypoprothromb., la tendance aux hemorrhagies et aux hémoptygies dans la tuberculose pulmonaire et action de la vitamine K.
Deut. Med. Woch., **22**, 594; 1941.
47. **Bohlender, Rosenbaum & Sage.** Ante partum use of vit. K in prevention of prothr. deficiency in new born.
J. A. M. A., **116**, 1763-1766; 19 avril 1941.
48. **Bray & Kelley.** Prothr. studies especially in new born.
Amer. Journ. Clin. Path., **10**, 154-167; évrier 1940.
49. **Bourbon M. M.** * Vitamine K et maladie hémorragique chez le nouveau-né.
Thèse, Lyon, 1942.
50. **Banos.** * Teneur en prothrombine du sang dans l'anémie hémolytique familiale.
Arch. Kinderheil., **130**, 15; janvier 1943.
51. **Banos.** * Comportement de la prothrombine au cours de la dysenterie
Arch. Kinderheil., 129; mars 1943 et 128; avril 1943.
52. **Bingham (J.), Meyer (O.), Pohle (F.).** Etude dérivés de la coumarine effets sur les temps de prothr. et de coagulation du chien et de l'homme.
Am. Journ. of Méd. Sc., **202**, 563; 1941.
53. **Bergami, Guzzi.** Action of synthetic vitamin (2 meth., 1,4 naphthoquinone) on coagulation time (prothr. concentration) in blood in pulmonary tuberculosis — Significann conc. in hemoptysis.
Bulletin Soc. Ital. Biol. sper., **15**, 471; avril 1940.
54. **Bergami, Guzzi.** Action de la vitamine synthétique-sur la concentr. en prothr. du sang du lapin normal.
Bull. Soc. It. biol. sper., **15**; avril 1940.
55. **Binkley, Mac Kee, Thayer, Doisy.** Constitution of vit K2.
J. Biol. Chem., **133**, 721; mai 1940.
56. **Burch, Meade.** Vit. K in treatment of hemorrhagic retinis preliminary report.
Minnesota Med., **22**, 32; janvier 1939.
57. **Binkley, Mac Corquodale, Thayer, Doisy.** Isolation of vitamin K1.
J. Biol. Chem., **130**, 219; septembre 1939.
58. **Becker.** Vit. K. Recent research.
J. Am. diet. A., **16**; janvier 1940.
59. **Bollman, Butt, Snell.** Liver influence on utilisation of vitamin K.
J. A. M. A., **115**, 1087; septembre 1940.
60. **Butt, Snell, Osterberg.** Oral and intramuscular administration of vitamin K in hemorrhagic diathesis of obstructive jaundice.
J. A. M. A., **113**, 879; mars 1940.
61. **Butt, Snell, Osterberg, Bollman.** Treatment of hypoprothrombinemia; use of various synthetic compounds exhibiting antihemorrhagic activity (vitamin K1 activity).
Proc. Staff. Meet. Mayon Clin. **15**, 69; janvier 1940.
62. **Bassey.** Use in hemorrhagic diseases of vitamin K.
Delles M. J., **25**, 97; août 1939.
63. **Brock.** Biologische Daten für Kinderarzt.
Berlin Springer, 96; 1932.
64. **Burger & Schrader.** Modification du temps de coagulation avec l'alimentation.
Klin. Wochenschr., **15**, n° 16. 550; avril 1936.
65. **Bingham (J.), Meyer (O.), Pohle (F.).** Etude du 3,3 méthylène 4 hydroxy-coumarine. Ses effets sur le temps de prothrombine et de coagulation chez le chien et chez l'homme.
Am. Journ. of med. Sc., **202**, 563; 1941.

66. **Balard.**

* Journal de Médecine de Bordeaux,
15-30 novembre 1943.

68. **Bendien (W. M.) & Van Creveld (S.).**

Acts Brev. Neerland, **5**, 135; 1935;
7, 2, 83; 1937; **8**, 136; 1938.

69. **Banos.** * Vitamine K. Introduction, méthodes, recherches chez le nouveau-né.

Arch. für Kinderheilkunde, **28**, n° 4; 1943.

C

70. **Clark, Dixon, Butt & Snell.** Deficiency of prothr. associated with various intestinal disorders. Treatment with antihemorrh. vit.

Proc. St. Mayo Clin., **14**, 407; 1939.

71. **Caroli (J.), Laverne (H.), & (B.), & Bose.** Hémorragie des hépatiques, taux de prothr. et vit. K

Paris Médical, 15 juillet 1939.

72. **Cachera.** Syndrome hémorragique. Essai de classification.

Paris Médical, **21**, 297; 1941.

73. **Capon (N. B.).** * Hemorrhagic disease of the new born. A study of 61 cases.

Lancet, **1**, 4; janvier 1937.

74. **Cheney.** Clinical value of vit. K.

J. A. M. A., **115**, 1082; septembre 1940.

75. **Cheney.** Deficiency in case of gall-bladder disease without clinical jaundice or hepatitis.

Am. J. Dig. Dis., **7**, 521; décembre 1940.

76. **Cohn & Schmidt.** Effect of choleic acid and vit. K on prothrombin levels of bile fistula rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **41**, 443; juin 1939.

77. **Cheney.** Intramuscular injection of vit. K.

J. Lab. et Clin. Med., **24**, 919; juin 1939.

78. **Chytrek.** Toxicité de la vit. K.

Deut. Med. Woch., **23**, 600; 5 juin 1942.

D

78 bis. **Devillers.** * Syndrome cholérique du nourrisson, valeur de la sérothérapie continue.

Thèse, Paris 1939.

79. **Dore (G. R.), Deliscouet (R.), et Callegari.**

Soc. Mle Hx Paris, **29**, 1.287; 1937.

80. **Dam (H.).** * Avitaminosis K in infants and hemorrhagic diathesis.

J. A. M. A., **113**, 1846; 1939.

81. **Dam & Henrik.** Studies on the mode of action of vit. K.

Biochem. J., **30**, 1075; juin 1936, et Scand. Arch. G. Phys., **79**, 121; août 1938.

82. **Dam (H.).** Hemorrh. in chick's reared on artificial diets: new deficiency disease.

Nature, **133**, 909-910; juin 1939.

83. **Dam (H.), & Schonheyder.** The antihemorrh. vit. of the chick—occurrence and chemical nature.

Nature, **135**, 652-653; avril 1935.

84. **Dam (H.) and Glavind (J.)** Vit. K. in human pathology.

Lancet, **1**, 720-721; 29 mars 1938.

85. **Dam (H.) & Schonheyder (F.)** A deficiency disease in chick's resembling scurvy.

Biochem. J., **28**, 1355; 1934.

86. **Dam (H.), Schonheyder (F.) & Tage Hansen.** Studies of the mode of action of vit. K.

Biochem. J., **30**, 1075; 1^{er} juin 1936.

87. **Dam & Glavind.** Die Wirkung von Vitamin K. an experimenteller okklusion skeletischer K. avitaminose bei hühnern. L. Vitamin fortch (Schwz), 1940.

88. **Dam (H.).** Vitamin K und seine Anwendung in der Therapie.

Klin. Wochenschr., 739; 1940.

89. **Dam, Tage Hansen & Plum.** * Vitamin K, lack abnormal and sick infants.

Lancet, 1157; 1939.

90. **Dam & Glavind.** Alimentary avitaminosis in rats.

Ztschr. J. vitamin forsch., **9**, 71; 1939.

91. **Dam & Glavind.** Determination by curative blood clotting method.

Biochem. J., **32**, 1018; juin 1938.

92. **Doyon (M.).** *Modifications de la coagulabilité du sang consécutives à la destruction du foie.*
Journ. Phys. et path. gén., **7**, 139; 1905.
93. **Doyon (M.).** *Isocoagulabilité du sang prouvée par le chloroforme, rôle du foie.*
Cr. Soc. Biol., **38**, 30; 1911.
94. **Dreyfus (A.) et Meunier (P.).** *Intérêt de l'analyse photométrique de la coagulation plasmatique.*
Cr. Soc. Biol., **132**, 439; 1939.
95. **Decourt (J.), Guillaumin, Verne, Tardieu.** *Fistule biliaire prolongée. Etude biologique.*
* Bull. et Mem. Soc., M. Hx Paris, 981; 3 juillet 1939.
96. **Doisy, Allen.** *Abstract discussion.*
J. A. M. A., **113**, 389; 1939.
97. **Dressler.** *De l'influence de la vit. K sur le temps de saignement lors de thrombocytopénies.*
Journ. Suisse de Médecine, **14**, 483; 1941.
98. **Douglas.** * *Vit. K in obstetric.*
Bull. School Med. Univ. Maryland, **24**, 217; avril 1940.
99. **Dam & Glavind.** *Vit. K implant.*
Biochem. J., **32**, 485; mars 1938.
100. **Dam, Beiger, Karrer.** *Isolierung des vitamins K in Hochgerieinigter.*
Form. — Helvet. Chem. Acta, **22**, 310; mars 1939.
101. **Dam, Glavind, Lewis, Tage Hansen.** *Mode of action of vitamin K.*
Scandinav arch., **79**, 121; 1938.
104. **Dietz R.** *Sur efficacité vitamine K dans méno et métrorragies.*
Münch Med. Woch.; 12 septembre 1941.
105. **Dietel H.** *La vitamine K et sa signification en obstétrique et en gynécologie.*
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, **7**, 281; 1943.

E

106. **Edsall.** * *Prothrombin level in early infancy; its relation to hemorrhage and others neonatal disturbances.*
New England J. Med., **224**; 762; 1^{er} mai 1941.

107. **Engel.** *Deficiency of vit. K as cause of hemorrh. diathesis in sprue.*
Med. Velt., **13**, 120; janvier 1939
108. **Elliot, Isaac, Ivy.** *Production of prothrombin deficiency and response to vitamine A, D and K.*
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **43**, 240; février 1940.
109. **Ewing, Vandenbelt, Kam.** *Ultra-violet absorption of vitamin K1, K2 and related compounds.*
J. Biol. Chem., **131**, 345; novembre 1939.

F

110. **Fergusson (J. H.).** *Heparin and plasma albumin in relation to thrombo-plastic action of trypsin cephalin and brains extracts.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **42**, 33; octobre 1939.
111. **Fergusson (J. H.).** *Coagulation of crystallin trypsin cephalin and lung extracts.*
Am. Journ. Phy., **126**, 661; juillet 1939.
112. **Fergusson (J. H.).** *Calcium and cephalin in relations to clotting power of crystallin trypsin.*
113. **Fiechter.** * *Hypoprothrombinamic and hamorr.-diathese der neugeborenen und ihre beziehungen Zum vit. K.*
Mschr. Geburtsh., **3**, 1; 1940.
114. **Fiechter.** *Eine micromethode zur Bestimmung der Prothrombinzeit.*
Schweiz. Med. Woch., **12**, 259; 1940.
115. **Fieser L.** *Quinones having vit K activity.*
Journ. Amer. Ch. Soc., **7**, 1925; juillet 1939.
116. **Fiessinger.** *Vitamine K in "Déficiences vitaminiques et hormonales"*
Paris, Masson, 1942.
117. **Fiessinger.** *Thérapeutique par la vitamine K.*
Journ. Praticiens, 14 février 1942.
118. **Fischer.** *Einige untersuchungen über das latente bild der blutgerinnung.*
Biochem. Zeitung, 270; 1934.
119. **Fancom.** * *Die störungen der Blutgerinnung beim Kinde.*
Georg Tienne (Verlag) Leipzig. 1941.

120. **Franke.** *Etude sur la résistance capillaire chez l'homme sain et malade.* *Leitschrift für Klinische Méd.,* **142**, n^{os} 2 et 3, 316-406; 1943.
 - 120 bis. **Franke H.** *Die Wirkung der vitam. K auf die Kapillarresistenz beim okklusions internis.* *Klin. Woch.* **10**, 212; 1941.
 121. **Fernholz, Ansbacher, Mac Phylamy.** *Activity of naphthoquinone.* *J. Am. Chem. Soc.,* **62**, 430; février 1940.
 122. **Fieser.** *Convenient procedures of preparation of antihemorrh. naphthoquinone compounds.* *J. Biol. Chem.,* **133**, 391; avril 1940.
 123. **Fieser & Others.** *Extensions of vit K¹ synthetic.* *J. Am. Chem. Soc.,* **62**, 2861; octobre 1940.
 124. **Fitzgerald & Webster.** *Effect of vit. K on patients in labor.* *Am. J. Obst. & Gyn.,* **40**, 413; septembre 1940.
 125. **Forster.** *Pharmacologic observations on tetrasodium 2 methyl, 1,4 naphthoquinone diphosphoric acid ester.* *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.,* **45**, 412; octobre 1940.
 126. **Feder.** *Practical application of hepatic junction determinations; prothrombin level and vitamin therapy.* *South. med. & Surg.,* **102**, 347; juillet 1940.
 127. **Flynn & Warner.** *Prothrombin levels and synthetic vitamin K in obstructive jaundice of rats.* *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.,* **43**, 190; janvier 1940.
 128. **Fullerton.** *Prothrombin-simplified method of estimation.* *Lancet* **2**, **195**, août 1940.
 129. **Fieser & Others.** *Synthesis of antihemorrhagic compounds.* *J. Am. Chem. Soc.,* **61**, 1926; juillet 1939.
 130. **Fieser.** *Synthesis of vit. K¹.* *Science,* **91**, 31; janvier 1940.
 131. **Franck, Hurwitz, Seliguran.** *Treatment of hypoprothrombinemia with synthetic vitamin K¹; 2 cases.* *New England J. Med.,* **221**, 975; décembre 1939.
 132. **Fernholz, Ansbacher.** *Vitamin activity of synthetic Phticol.* *Science,* **90**, 315; septembre 1939.
- G
135. **Glazko & Greenberg.** *The mechanism of action of saliva in blood coagulation.* *Am. J. Phys.,* **135**, 108; janvier 1939.
 136. **Greaves (J. D.).** *Studies on vit. K. Requirements on the rat.* *Am. J. Phys.,* **125**, 429; 1939.
 137. **Greaves (J. D.) & Schmidt.** *Nature of the factor concerned in loss of blood coagulability of bile fistula rats.* *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.,* **37**, 43-45; octobre 1937.
 138. **Greaves (J. D.).** *The nature of the factor which concerned in loss of blood coagulability of bile fistula and jaundiced rats.* *Am. J. Phys.,* **125**, 423; 1939.
 139. **Gunz & Mugica.** *Chemical relation of naphthoquinone and antihemorrhagic vitamin.* *Rev. Med. Y. Cir. Habana,* **47**, 471; octobre 1940.
 140. **Grossmann.** **Vit. K for pediatrician, with special reference to physiologic hypoprothrombinemia of new born infants.* *Critical review J. Ped.,* **16**, 239; février 1940.
 141. **Greene-Holz.** *Liver and biliary tract; review for 1938.* *Arch. Int. Med.,* **63**, 778; avril 1939.
 142. **Greer.** *Place of vit K in hemorrhagic disease (role of prothrombin).* *Texas state J. Med.,* **36**, 218; juillet 1940.
 143. **Galan Conesa.** **Vitam K and prothrombin.* *Bol. Soc. Hebana de Pediat,* **11**, 33; janvier 1939.
 144. **Gasser (Erick).** **L'hypoprothrombinémie dans l'atrésie congénitale des voies biliaires.* *Arch. fur Kinderheil T.,* **130**; 2, 66.
 145. **Gasser.** **Hypoprothromie nouveau-né et prophyl. par vit. K.* *Auh. für Kinderheil.,* **129**, n^o 4; 1943.

146. **Honyman.** *Recent developement in surgery of obstructive jaundice with special reference to risk of hemorrhages.*
Edinburg M. J., **46**, 762; décembre 1939.
147. **Hoet (J. P.) & Van Yve.** *La vitamine K et ses applications. Extrait de la Revue Médicale de Louvain.* Nos 21-23 1939 et n° 1 1940. Et *Acta broevia neerlandica.* Vol. X, nos 4-6, 122; 1940. Tt. par vitamine K et taux de prothrombine au cours du purpore de Henoch Schönlein.
148. **Henning Magnusson (J.).** **Hypoprothrombinémie résistant à la vitamine K chez les prématurés pendant les premières semaines de la vie.*
Acta Pediatr., Vol. XXX, 20 avril 1943.
149. **Hawkins & Brinkhous.** *Prothrombin deficiency, the cause of bludings in bile fistula dogs.*
Journ. Exp. Med., **63**, 795; juin 1936.
150. **Hawkins & Whipple (G. H.).** *Bile fistulas and related adnormalities bleeding osteoporosis, cholecystitis and duodenal ulcers.*
J. Exp. Med., **62**, 599; oct. 1935.
151. **Hellmann, More & Shettles.** **Factors influencing plasma prothrombin in, newborn infant. study of vit. K activity of various naphloquinone derivatives.*
Bull. John Hopkins Hosp., **66**, 379; juin 1940.
152. **Hellmann & Shettles.** **Factors influencing plasma prothr. in newborn infants prematurity and vit. K.*
Bull. John. Hopkins Hosp., **65**, 138; juillet 1939; **65**, 419; novembre 1939.
153. **Huber & Shrader.** **Blood prothrombin levels in newborn.*
Am. Journ. Obst. & Gyn., **41**, 566; avril 1941.
154. **Huber & Shrader.** **Simplified determination of blood prothr. levels in newborn.*
J. Lab. and clin. Med., **26**, 1379; mai 1941.
155. **Howell (W. H.).** *Progrès récents dans les problèmes de la coagulation applicables en médecine.*
J. A. M. A. **117**, n° 13, p. 1059; 27 septembre 1941.
156. **Howell (W. H.).** *The conditions of the blood in hemophilia thrombosis and Purpura.*
Arch. Intern. Med., **13**, 76; 1914.
- 156 bis. **Howell (W. H.).** *The preparation and properties of thrombin together with observations an anti-thrombin et prothrombin.*
Am. Journ. Phy., **26**, 453; 1910.
157. **Howell (W. H.).** *The purification of heparin and its presence in blood*
Am. Journ. Phy., **71**, 553; 1929.
158. **Howell (W. H.) & Cekada.** *The cause of delayed clotting of temophilia blood.*
Am. Journ. Phy., **78**, 500; 1926.
159. **Horwath.** *Changes in Heu's blood produced by a diet of sprouted soy beans.*
Am. Journ. Phy., **94**, 65; 1938.
160. **Heintze (D.).** **Action sur l'hypoprothromb. du nouveau-né de la vitamine K administrée à la mère*
Arch. Kinderh., **127**, 2, 49; 1942.
161. **Hult.** *Clinical study on vit. K.*
Nord. Med. Hygiea, **6**, 936; mai 1940.
162. **Hellmann & Others.** *Vit. K in obstetrics review of one year's experimentation.*
Am. J. Obst. and Gyn., **40**, 844; novembre 1940.

I

164. **Ivy, Shapiro & Melnick.** *The bleeding tendency in jaundice.*
Surg. Gyn. & Obst., **60**, 781; avril 1935.
165. **Ivy & Graf.** *Application of recent contribution in basic medicales sciences to surgical practice.*
Internat. abstr. surg., **69**, 1; 1939. In *surg. Gyn. & obst.*, juillet 1939.

166. **Illingworth.** *Hemorrhages in jaundice*
Med. chir. soc. Edimburg., **32**, 40;
1938.
167. **Imre Magyar.** *La vitamine K et sa
signification clinique.*
Klin. Wochenschr., **41**, 1017; 11 oc-
tobre 1941.

J

168. **Jahier.** * *Le syndrome hémorragique
du nouveau-né.*
Masson, Paris 1939.
169. **Javert.** * *Hemorrhagic disease of the
newborn.*
Am. Journ. Obst. and Gyn., **35**, 200;
1938.
170. **Javert & Moore.** * *Prothr. concen-
tration in parturient women and
their newborn infants.*
Am. Journ. Obst. & Gyn., **40**, 1022;
décembre 1940.
171. **Judd, Snell, Hoerner.** *Transfusion
for jaundiced patients.*
J. A. M. A., **105**, 1653; novembre
1935
172. **Jorpes.** *Vitamin K and formation of
prothrombin.*
Nord Med. (Hygeia), **6**, 933; mai
1940.
173. **Jurgens & Trautwine.**
Deutsch. Arch. J. Klin. Med., **169**,
28; 1930.

K

174. **Von Kaulla.** *De l'hyperprothrombi-
némie.*
Klinisch Woch., 16 octobre 1943.
175. **Von Kaulla.** *L'hyperprothrombiné-
mie artificielle et ses possibilités
d'emploi thérapeutique.*
Klin. Woch., 205; 6 mars 1943.
176. **Kark, Souter.** *Synthetic vitamin in
treatment of hypoprothrombinemia.*
Laancet I. 1149; juin 1940.
177. **Kark & Lozner.** *Nutritional defi-
ciency of vit. K in man.*
Lancet 2, 1162; 1939.
178. **Kato (K.) & Poncher.** * *Prothr.
in the blood of newborn infants.*
Journ. Am. M. A.; mars 1940.

179. **Koller (F.).** *Die beinlussung des
blutgerinnung durch vit. K.*
Helvetica Medica Acta, **6**, 686; 1939.
180. **Koller (F.).** *Die behebung der hae-
morrhag. diathese bei verschluss
ikterus durch vit. K.*
Zentralblatt fur chir., **35**, 1949; 1939.
181. **Kollerr & Fiechter.** * *Die haemorhag.
diathese der neugeborenen und ihre
beziehung zum vit. K.*
Schweiz Med. Wochenschr., **70**, 136;
1940.
182. **Koller & Wuhrmann.** *Die blutge-
rinnung störung bei stanungsikterns
un ihre behebung durch vit K.*
Klin. Woch., **31**, 1058; 1939.
183. **Kepila & Leppo.** * *Über dar vor-
kommen den moelena neonatorum in
Finland.*
Acta Paediatrica (Schwd.), **21**, 208;
1937.
184. **Karrer (P.).** *Das antihemorrhagische
vit. K.*
Schweiz Med. Wochenschr., 537; 1940.
185. **Kove & Siegel.** * *Prothrombin in
newborn infant relationship to ma-
ternal dietary vit. K intake.*
J. Pediat., **17**, 448; octobre 1940.
186. **Kugelmass.** * *Vit. K in hemorrhagic
disease of infants and children.*
Am. J. clin. Path., **10**, 670; octobre
1940.
187. **Kugelmass.** * *Vit. K in prenatal pre-
vention and postnatal treatment of
hemorrhagic disease of the newborn*
Arch. Dis. Childhood, **15**, 97; juin
1940.
188. **Kugelmass.** * *Vit. K. in pseudohe-
mophila hepatica of child hood.*
Internat Clin., **11**, 84; décembre
1939.
189. **Kato.** *Microprothrombin test with ca-
pillary whole blood. A modification
of quick's quantitative method.*
Am. J. Clin. Path., **10**, 147; février
1940.
190. **Klose, Almquist & Mecchi.** *Pro-
perties of antihemorrhagic vitamin.*
J. Biol. Chem., **125**, 681; octobre
1938.
191. **Kove & Siegel.** * *Prothrombin in
newborn infant, relationship, to ma-
ternal dietary intake.*
J. Pediat., **17**, 448; octobre 1940.

192. **Koller.** *Treatment of hemorrhagic diathese in obstructive jaundice.*
Zentralbl. f. Chir., **66**, 1949; septembre 1939.
 193. **Koller.** *Über die Klinische Wirksamkeit von naphthokinon derivatin (vitamin K — Witqling).*
Schweiz. Méd. Mehnschr., **69**, 1159; novembre 1939.
- L
193. **Letard.**
Thèse, Paris, 1941.
 194. **Lozner, Joliffe & Taylor.**
Amer. Journ. Med. Sc., **199**, 318; 1940.
 195. **Leef Salomsen.** *
Acta Paediatrica, 1939.
 196. **Lequeux.** * *Etiologie et pathogénie des hémorragies graves du nouveau-né.*
Thèse, Paris 1906.
 197. **Lereboullet (J.).** *La vitamine K.*
Paris Médical, 241; mai 1940.
 198. **Lavergne (Mme).** *Hémorragie des hépatiques, taux de prothrombine et vitamine K.*
Thèse de Bordeaux, n° 140; 1940.
 199. **Lawson (R. B.).** *Treatment of hypoprothr. (hemorrhagic disease of newborn infants).*
J. Pediat., **18**, 224; février 1941.
 200. **Leslie & Sanford.** * *Substances involved in coagulation of blood of newborn, prothrombin, quantitatif and qualitativ studies of platelets in normal infants.*
Am. J. Dis. Child., **51**, 592; mars 1936.
 201. **Lian, Sassier & Facquet.** *Dosage fibrinémie techn. et valeur sémiolog. Sa valeur dans les affections hépatiques.*
Bul. & Mem. Soc. Hx Paris, 24 avril 1936.
 202. **Lian & Frumusan.**
P. M., 9 mars 1938.
 203. **Lian, Frumusan & Sassier.** *Méthode optique pour l'étude de la coagulation du sang technique et résultats.*
Le Sang, **8**, 817; 1939.
 204. **Lacomme & Morin.** * *Le Moelena vrai à début utérin.*
Gynécologie et Obstétrique T., **42**, 1; 1942.
 205. **Lelong & Rossier.** * *Pachyménigile du nourrisson.*
Le Nourrisson, **3**, 51; mai, juin 1943, et Archives Française de Pédiatrie. T. 1, **3**, 144; 1943.
 206. **Lee (G.), Solmssen, Streyer-Mark, Forster.** *Antihemorrhagic activity of tetrasodium 2 methyl 1',4 naphthohydroquinone, diphosphoric acid ester oters naphthoquinone derivatives.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **45**, 407; 1940.
 207. **Lespinane & Fisher.** * *Hemorrhage of the newborn treatment by direct transfusion of blood.*
Surg. Gyn. and Obst., **12**, 40; 1911.
 208. **Lord, Andrus, Moore.** *Metabolism of vitamin K and role of liver in production of prothrombin in animals.*
Arch. Surg., **41**, 585; septembre 1940.
 209. **Larson.** *Present status of vitamin K.*
West J. Surg., **48**; 352, juin 1940.
 210. **Laffont (A.) & Bourgarel.** * *Vitamine K, taux de prothrombine sanguine chez la mère et le nouveau-né.*
Communication à la Soc. d'Obs. et Gyn.; juin 1941.
 211. **Ladet (Mlle).** *Le syndrome malin au cours des toxi-injections.*
Thèse; Paris 1938.
 212. **Loewe - Lyon.** * *Les gastrorragies des nourrissons, leur signification au cours des toxi-infections.*
X^e congrès Péd. langue française, Paris 1938; Thèse, Paris 1937.
 213. **Lafitte (A.).** *La fonction vasculoranguinée du foie en pathologie digestive.*
Thèse, Paris 1934.
 214. **Lord (J. W.) & Pastore (J. B.).** *Taux de la prothrombine dans le sang conservé.*
J. A. M. A. **113**, n° 25, 2230; décembre 1939.
 215. **Lavergne (G. H.), Lavergne (B.), Poindessault.** *Stabilité de la prothrombine dans le sang conservé.*
Cr. Soc. Biologie, **13-14**, 445; juillet 1942.

216. **Mac Nealy.** *Vitamin K (Treatment of bleeding tendency in obstructive jaundice).*
Illinois Med., J., **78**, 123; août 1940.
217. **Murphy.** *Possible avitaminosis produced in mice by dietary means.*
Science, **89**, 203; mars 1939.
218. **Mac Kee & Others.** *Isolation of vit. K₂.*
Biol. Chem., **131**, 327; novembre 1939.
219. **Molitor & Robinson.** *Oral and parenteral toxicity of vit. K₁, Phthiocol, and 2 methyl 1',4 naphthoquinone.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **43**, 125; janvier 1940.
220. **Makino Mari.** *Synthesis of antihemorrhagic vitamin.*
Ztschr. J. Phy. Chem., **263**, 80; 1940.
221. **Miranda (A.).** *Therapy of hemorrhagic metropathy (Brennecke, Schroeder's disease) case.*
Hospital, Rio de Janeiro, **18**, 305; août 1940.
222. **Meudonca, Barros.** *Value in hemorrhagic disease.*
Rev. Clin. de Sao-Paulo, **7**, 88; mars 1940.
223. **Monatschrift Kindurheik.** * *Diathèse hémorragique dans la sténose congénitale du pylore.*
86, 32; 1941.
224. **Maumenee, Hellmann & Shettles.** * *Factors influencing plasma prothrin in new-born infant.*
Bull. John. Hopk. Hosp., **68**, 158; février 1941.
225. **Mac Corquodale & Others.** *Inactivation by light of vit. K.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **40**, 482; mars 1939.
226. **Mac Corquodale.** *Vitamine K.*
Journ. of Biology, **131**, 353; 1939.
227. **Mac Corquodale, Burkley, Thayer, Doisy.** *On the constitution of the vitamin K.*
228. **Mac Corquodale.** *Identification of vit. K.*
Journ. Biol. Chem., **130**, 453; 1939.
229. **Mac Nealy, Schapiro, Mellnick.** *Effect of biosterol in jaundice.*
Surg. Gyn. and obst., **60**, 785; avril 1935.
230. **Magath (T. B.).** *Coagulation of blood with special references to prothrombin.*
Proc. St. Mayo. Clin., **13**, 67; 2 février 1938.
231. **Mason.** *Failure of excess vit K to nell encephalomalacia of chicks.*
Proc. Exp. Biol. & Med., **41**, 50; mai 1939.
232. **Marmier.**
Thèse, Paris 1939.
233. **Meunier.** *Sur la cinétique de la coagulation plasmatique, son étude par photométrie.*
Cr. Ac. Sciences, **211**, 668; 1940.
- 233 bis. **Marquezy & Richet (G.).** *Spiroch. I. H. avec hématomèse abondante; guérison influence possible de la vit. K.*
Bull. & Mém. Soc. Mle Hx Paris, 10 juin 1942.
234. **Meunier, Hinglais & Bovet.** *Avitaminose K et 2 methyl 1',4 naphthoquinone. Etude expérimentale chez le lapin.*
Bull. Soc. de chimie Biol., T. XXII., **9-12**, septembre-décembre 1940.
235. **Meunier, Hinglais, Bovet & Dreyfus.** *Sur l'activité antihémorragique de la 2 méthyl 1',4 naphthoquinone chez le lapin, et la possibilité d'une hypervitaminose K.*
Cr. Ac. Sciences, **210**, 454; 1940.
236. **Morhardt.** *Vitamine K.*
64-65, 816, 818; 23-26 juillet 1941.
237. **Macfie, Bacharah, Chance.** *Activity of 2 methyl 1',4 naphthoquinone clinical ure in obstructive jaundice.*
Brit. Med. Journ., **2**, 1220; décembre 1939.
238. **Mason & Schmit.** *Delayed proth clotting time in avitaminosis A and pellagra like chicks.*
Proc. Soc. Sxp. Biol. & Med., **41**, 583; juin 1939.
239. **Macpherson, Mac Callum, Haultain.** *Effect of intrapartum and neonatal administration of synthetic vit. K. analogues on new born.*
Brit. M. J., 839; mai 1940.

240. **Nygaard (K. K.).** Coagulability of blood plasma a method of determining hemorrhagic tendency of jaundiced patients.
Proc. St. Meet. Mayo Clin., **7**, 691; 30 novembre 1932.
241. **Nygaard (K. K.).** *Prophyl. and curative effect of vit. K in hemorrhagic disease of the new-born.
Acta Obstetrica & Gyn. Scandinav., **19**, 351; 1939.
242. **Nygaard (K. K.).** *The prothrombin content in relation to early and late feedings of the new-born.
Acta Paediat. (Schwd), **27**, 209; 1939.
243. **Nolf (P.).** Action coagulante du chloroforme sur le plasma d'oiseau.
Arch. intern. Phys., **16**, 374; 1921.
244. **Nolf (P.).** De quelques travaux récents sur la physiologie de la coagulation du sang.
Le Sang, **3**, 257; 1936.
245. **Norcross, Mac Farland.** Intravenous use of 2 methyl 1,4 naphthoquinone in hypoprothrombinemia clinical observations.
J. A. M. A., **115**, 2156; décembre 1940.
246. **Nygaard** *Prothrombin deficiency as cause of hemorrhagic diathesis in in new born prophylaxis and therapy.
Nord Med., **7**, 1535; septembre 1940.
247. **Norcross.** Use of synthetic preparation (2 methyl 1,4 naphthoquinone) in combatting hypoprothrombinemia with report of case.
Hahey Clin. Balle, **2**, 28; juillet 1940.
248. **Narat (Joseph K.).** Vitamin K et transfusion sanguine.
J. A. M. A., **116**, n° 22, 1310; 22 mars 1941.

249. **Osterberg (A. E.).** Vitamin K. This distribution and chemical properties, method of preparation and essay.
Proc. St. Mayo Clin., **13**, 72; février 1938.

250. **Olson Mensel.** Bleeding tendency in obstructive jaundice and his correction.
Surgery, **206**, août 1939.
251. **Onkelinx.** Vitamine K. Prothrombine et coagulation sanguine.
Progrès Médical, **50-52**, 23 décembre 1939.
252. **Opitz & Silbermann.**
Klin. Woch., **2**, 1443; 1923.

253. **Pohle & Taylor.**
J. Clin. Invest., **16**, 741; 1937.
254. **Patek & Stetson.**
J. Clin. Investig., **15**, 531; 1936; **16**, 113; 1937.
255. **Patek Jr. & Taylor (F. H. L.)** Hemophilia, some property of a substance obtained from normal human plasma affecting in anelerating the coagul. of hemophilis blood.
Journ. Clin. Invest., **16**, 113; janvier 1937.
256. **Pohle & Stewart.** A study of the Quick's method for the quantitative determination of prothrombin with suggested modifications.
Am. J. Med. Sc., **196**, 622; 1959.
257. **Poncher & Kato.** * Treatment of hypoprothrombinemia hemorrhagica neo-natorum (hemor. disease of the newborn).
J. A. M. A., **115**, 14; juillet 1940.
258. **Pehu, Bonnet et Bonhamour.** * Sur les hémorragies rétinienes observées chez le nouveau-né.
Journ. Méd. de Lyon, 181; 20 mars 1939.
259. **Portes (L.), Varangot.** * Contribution à l'étude des carences en vitamine K dans leurs rapports avec la puerperalité.
Presse Médicale, **64-65**, 812; juillet 1941.
260. **Portes (L.) & Varangot (J.).** * Sur le taux de la prothrombine dans le sang maternel et dans le sang fœtal au moment de l'accouchement.
C. R. Ac. Sciences, **212**, 177; 1941.

261. **Portes (L.) & Varangot (J.).** * Action de la 2 méthyl 1',4 naph-toquinone sur le taux de la pro-thrombine dans le sang maternel et fœtal au cours de l'accouchement. C. R. Soc. Biol., **125**, 353; 1941.
262. **Perrier (P. L.).** * Contribution à l'étude de la prothrombine du sang chez la femme enceinte et le nouveau-né. Thèse, Bordeaux 1942.
263. **Plum.** * Vitamins Mangel bei Kindern. Deutsche Med. Woch., **50**, 1399; décembre 1940.
264. **Perez.** Effect Vit. K. of coagulation of blood. **10**, 133; juin 1940. Arch. Latino Am. de Card. & Hemat.,
265. **Pinder & Singer.** Examination and determination of 2 methyl 1',4 naph-toquinone. Analyst., **65**, janvier 1940.
266. **Papp.** * Traitement de l'hémorragie méningée par la vit. K chez le nouveau-né. Chem. Zent., **19**, 2001; 1943. (Wiener Med. Wschr., **93**, 179-613, 1943).
267. **Plum.** * Manque de vit. K. chez les enfants. Deut. Med. Woch., **50**, 1389; décembre 1940.

Q

268. **Quick (A. J.), Stanley Brown & Bancroft.** A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. J. A. M. A., **190**, 505; octobre 1935.
269. **Quick (A. J.).** The coagulation defect in sweet clover disease and in the hemorrhagic chick disease of dietary origine. Am. Journ. Phys., **118**, 260; février 1937.
270. **Quick (A. J.).** The prothrombin in hemophilia and in obstructiv jaundice. J. Biol. Chem., 109; mai 1925.
272. **Quick & Leu.** Quantitativ determination of prothrombin.
273. **Quick (A. J.).** The nature of the bleeding jaundice. J. A. M. A., **110**, 1658; mai 1938.
274. **Quick (A. J.).** The prothrombin in preserved blood. Am. J. Med. Ass., **110**, 1658; 1938.
275. **Quick (A. J.).** Clinical application of the hippuric acid and the prothr. test. Am. J. Clin. Path., **10**, 222; mars 1940.
276. **Quick (A. J.).** Clinical significance of prothrombin as factor in hemor-ragie. Pensylv. M. J., **43**, 125; novembre 1939.
277. **Quick & Grossman.** * Concentration of prothr. in blood of babies 3 to 7 days old. Proc. Soc. Exp. Biol & Med., **40**, 647; avril 1939. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **41**, 227; mai 1939.
279. **Quick.** Determination of prothrombin Proc. Soc. Exp. & Med., **42**, 1688; décembre 1939.
279. **Quick.** Hemorrhagic diseases due to defects in coagulation mecanism of blood. Classification gased on recently published studies. Am. J. Med. Sc., **199**, 118; janvier 1940.
280. **Quick.** Hemorrhagic diseases due to coagulation defects. Wiscousin M. J., **39**, 517; juillet 1940.
281. **Quick.** Hepatic acid test as means for determining hepatic fonction. Acta Med. Scand., **104**, 216; 1940.
282. **Quick & Mossan.** * Nature of hemorrhagic disease of newborn. Delayed restoration of prothrombin level. Am. J. Med. Sc., **199**, janvier 1940.

R

283. **Ronhunkoski & Saksela.** Nord Med. **12 S.**, 3007; 1941.
283. **Risak (E.).** Ztschr. f. Klin. Med. **128**, 605; 1935.
284. **Roberts (M.).** * Hémorragies céré-broméningées des nouveaux-nés. J. A. M. A., **113**, n° 4, 280; 22 juillet 1939.

285. **Ravina.** *Les modifications du taux de prothrombine après absorption de vitamine K envisagé comme moyen d'appréciation du fonctionnement hépatique.*
Presse Médicale, n° 52, VIII, 43, 478.
- 286.
287. **Rhoads - Fliegelmar.** *Use of 2 methyl 1,4 naphloquinone in treatment of prothrombin deficiency in patients.*
J. A. M. A., 114, 400; février 1940.
288. **Rhoads.** *Treatment of prothrombin deficiencies.*
Internat. Clin. I, 209; mars 1940.
289. **Rodda.** * *Studies with a new method for determining the coagulation time of the blood in the new born.*
Am. J. Dis. Child., 19, 269; avril 1920.
290. **Rossier (A.).** * *Hémorragies dans les états toxi-infectieux du nourrisson.*
Soc. Pédiatrie, 7 décembre 1943. Le Nourrisson, 1, 9; 1944.
291. **Ribadeau-Dumas, Chabrun, Tardieu & Mlle Mignon.** * *Observation d'avitaminose K chez le nourrisson.*
B. M. Soc. Med. Hop. Paris, 10 juin 1942.
292. **Richert & Others.** *Biossay of water soluble antihemorrhagic compounds by intravenous administration.*
Proc. Soc. exp. Biol & Med., 44, 601; juin 1940.
293. **Rhoads & Panzer.** *Prothrombin of bank blood.*
J. A. M. A., 11, 309; janvier 1939.
294. **Ribadeau-Dumas, Chabrun & Loewe-Lyon.** * *Les troubles vasomoteurs dans les toxi-infections graves de la première enfance.*
Bull. & Mém. Soc. Med., Hop., Paris, 29 mai 1938.
295. **Roderick (L. M.).** *The pathology of sweet clover disease in cattle.*
J. A. Veterinair Med. Ass., 74, 314; février 1929.
296. **Roderick.** *Problem in coagulation of blood "sweet clover disease of cattle".*
Am. J. Phys., 96, 413; février 1931.
297. **Roskam (J.).** *Etude physiologique et pharmaceutique de l'hémostase spontanée.*
Le Sang, 3, 225; 1939.

S

298. **Scanlon, Brinkhous, Warner, Smith & Flynn.** *Plasma prothrombin and the bleeding tendency.*
J. A. M. A., 112, 19, 1898; mai 1939.
299. **Smith, Warner, Brinkhous.** *Prothrombin deficiency and the bleeding tendency on liver injury. Chloroform intoxication.*
J. Exp. Med., 66, 801; décembre 1937.
300. **Smith, Ziffren, Owen et Offman.** *Clin. and Experim. studies on vit. K.*
J. A. M. A., 380, juillet 1939.
301. **Smith, Warner, Brinkhous, See-gers.** *Bleeding tendency and prothrombin deficiency in biliary fistula dogs. Effect on feeding bile and vit. K.*
Journ. Exp. Med., 67, 911; 1938.
302. **Snell (A. M.).** *Clinical and experimental conditions associated with a deficiency of prothrombin.*
Proc. St. Neet Mayo clin., 13, 65; 2 février 1938.
303. **Stewart & Rourke** *Control of prothrombin deficiency in obstructive jaundice.*
Ann. Surgery, 110, 693; octobre 1939.
304. **Smith & Others.** *Plasma prothr. level in normal infancy and in hemorrhagic disease of the new-born.*
Amer. J. Med., Sc., 193, 475; avril 1937.
305. **Snell.** *Properties, distribution and clinical importance; preliminary report*
J. A. M. A., 112, 1457; avril 1939.
306. **Schonheyder.** *Prothrombin in chickens.*
Amer. Journ. Phys., 123, 349; août 1938.

307. **Schneegans.** *Contribution à l'étude du rôle de la déshydratation dans les troubles digestifs du nourrisson.* Thèse, Strasbourg 1936.
308. **Snell.** *Complication and sequelae of obstructive jaundice with special reference to hemorrhagic diathesis. Treatment with vit. K.* Mississippi doct., **17**, juin 1939.
309. **Snell, Butt & Osterberg.** *Treatment of the hemorrhagic tendency in jaundice with special reference to the vit. K.* Amer Journ. of dig. Dis., **590**, novembre 1938.
310. **Salomonsen (L.).** * *Morbis hemorrhagicus neonatorum (hypoprothrombinemia neonatorum).* Acta paediat. supp. I, **27**, 1939.
311. **Salomonsen & Nygaard.** * *Prothrombin content in relation to early and late feedings of new-born preliminary.* Acta paediat., **27**, 209; 1939.
312. **Shettles (L. B.), Delfs (E.), Hellman (L. M.).** * *Factor influencing plasma proth. in new-born infant.* Bull. Johns Hop. Hosp., **65**, 419; novembre 1939.
313. **Snelling (C. E.).** * *Vit. K in the hemorrhagic disease of the new-born infant.* The Journ. of Pediat., **17**, 615; novembre 1940.
314. **Sanford.** *Blood coagulation disturbances.* J. Missouri M. A., **37**, 409; octobre 1940.
315. **Snell, Green, Rowntree.** *Diseases of the liver further study in experiment. obstructiv. jaundice.* Arch. Intern. Med., **40**, 471; octobre 1937.
316. **Snell & Butt.** *Factors governing absorption et utilisation of vit. K* Tr. A. Am. Physician, **54**, 38; 1939.
317. **Stevens.** *Newer views on hemorrhagic tendency in jaundice and on vitamin K.* J. Med., **21**, 387; novembre 1940.
318. **Scarborough.** *Nutritional deficiency in Man.* Lancet, I, 1080; juin 1940.
319. **Scanlon Brinkhous, (K. M.), Warner (E. D.), Smith (H. P.), Flynn (J. E.),** *Plasma prothrombin and bleeding tendency with special reference to jaundiced patients and vit. K therapy.* J. A. M. A., **112**, 1898; mai 1939.
320. **Stallworth.** *Use in functional uterine bleeding of vitamin K.* Mississippi Doctor, **17** 678; mai 1940.
321. **Stone.** *Vitamin K and its clinical application.* Tri State M. J., **12**, 2565; septembre 1940.
322. **Samuel (A.), Wolfe & Irwin Neigus.** * *Erythroblastose fœtale.* Am. Journ. of. Obst. and Gynec., **40**, 31 juillet 1940.
323. **Schmidt & Busing.** *Rapports entre la vitamine K et la flore bactérienne intestinale.* Klin. Woch., **18**, 411; 2 mai 1942.
324. **Scoz.** *Vitamines K et C dans le traitement des hémoptysies.* Klin. Woch., **16**, 368; 8 avril 1942.
325. **Soulier (J. P.).** *Nouvelle microméthode de dosage de la prothrombine du sang.* Soc. Biol., 11 mars 1944.

T

326. **Thodalsen.** * *Concentration de la prothrombine du sang chez l'enfant normal et chez le nouveau-né.* Klin. Woch., **645**, 21 juin 1941.
327. **Townsend.** * *The hemorrhagic disease of the new-born.* Arch. Ped. **11**, 558; 1894.
328. **Thompson (W. H.).** * *Prothrombin deficiency and vitamin K in new-born period.* J. Tennessee M. A., **33**, 218; juin 1940.
329. **Tocantins (L. M.).** * *Probable mechanism of physiologie hypoprothrombinemia of new-born.* Am. J. Dis. Child, **59**, 1056; mai 1940.
330. **Tocantins (L. M.).** *Experimental hypoprothrombinemia with antiprothrombin serum.* Proc. of the Soc. Exp. Biol & Med., **43**, n° 4, 729; avril 1940.

331. **Tibi (Roger).** * *Contribution à l'étude de la vitamine K.*
Thèse, Alger, 1941.
 332. **Thayer & Others.** *Essay of concentrates vit. K.*
Proc. Soc. Biol. Exp. et Med., **40**, 478; 1939.
 333. **Thayer & Others.** *Essay of vit. K1 et K2.*
Proc. Soc. Biol. Exp. et Med. **41**, 194; 1939.
 334. **Thayer. Mac Kee, Binkley, Doisy.** *Potencies of vitamin K1 and of 2 methyl 1,4 naphthoquinone.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **44**, 585; juillet 1940.
 335. **Tidrick, Joyce & Smith.** *Deficiency and prothrombin level effect of vit. K administration.*
Proc. Soc., Exp. & Med., **42**, 833; décembre 1939.
 336. **Townsend. Mills.** *Hemorrhage tendency associated with prothr. deficiency and its treatment with vit. K and bile.*
Canada M. A. J., **42**, 541; juin 1940.
 337. **Tischler, Fieser, Wendler.** *Hydro-oxydo and other derivatives of vitamin K1 et related compounds.*
J. Am. Chem. Soc., **62**, 2866; octobre 1940.
 338. **Thayer, Mac Corquodale, Binkley, Doisy.** *Isolation of crystalline compound with vitamine K activity.*
Science, **88**, 243; septembre 1938.
 339. **Tishler, Fieser, Wendler.** *Nature of by product in synthesis.*
J. Am. Chem. Soc., **62**, 1982; août 1940.
 340. **Tage Hansen.** *Summary of clinical studies.*
J. A. M. A., **133**, 1875, novembre 1939.
 141. **Townsend.** *Treatment of hemorrhagic diathesis.*
J. A. M. A., **113**, 1518; 1938.
 342. **Townsend.** *Use of vitamin and bile salts in prevention and control of hemorrhagic diathesis in obstructive jaundice : preliminary report.*
Canada M. A. J., **41**, 111; août 1939.
 343. **Thomesznoski (Engel).** *Vitamin A and C in chicks during period of K avitaminosis.*
Ztschr. f. Vitamin forsch. 9 f., 238; 1939.
- V
344. **Voron, Bransillon & Pigeaud.** * *Enfants extraits par césarienne ayant succombé à une hémorragie méningée.*
Bull. Soc. Oost. & Gyn., XXI, 139; février 1942.
 345. **Voron & Pigeaud.** * *A propos de l'étiologie des hémorragies méningées mortelles chez le nouveau-né.*
Gyn. & Obst., 652; novembre 1929.
 346. **Vague.** *Rectocolite hémorragique, son traitement par la vitamine K.*
Vichy Médical, **231**, avril 1942.
- W
347. **Walgren A.** * *Etats hypoprothrombinémiques chez des nourrissons au delà de la période du nouveau-né.*
Arch. Kinderh., t. 127, n° 4, 137; 1942.
 348. **Warner, Brinkhous & Smith.** *A quantitative study of blood clotting prothrombin fluctuation under experimental conditions.*
Am. J. Phys., **114**, 667; février 1936.
 349. **Warner, Brinkhous, Smith.** *Bleeding tendency of obstructive jaundice. Prothr. deficiency et dietary factors.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **37**, 628; janvier 1938.
 350. **Warner.** *Plasma prothrombin effect on partial hepatectomy.*
J. Exp. Med., **68**, 831; décembre 1938.
 351. **Warner, Brinkhous & Smith.** *Plasma prothr. level in various vertebrates.*
Am. J. Phys., **125**, 295; 1939.
 352. **Warner, Flynn.** *Absorption of water soluble vitamin from intestinal tract.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **44**, 607; juin 1940.

353. **Waddell & Lawson.** * *Hemorrhagic diathesis of new-born further observations concerning prevention and treatment.*
J. A. M. A., **115**, 1416; octobre 1940.
354. **Waddell & Dupont Guerry.** *Effect of vitamin K on the clotting time of the prothrombin of the blood.*
J. A. M. A., **112**, 2259, 1939.
355. **Waddell (W. W.) & Dupont Guerry.** * *Role of vitamin K in etiology, prevention and treatment of hemorrhage in new-born infant.*
Journ. Pediat. Am., **15**, 745; 1939.
356. **Wigodsky & Ivy.** *The essay of a vit. K preparation for vit. D.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **38**, 765; juin 1938.
357. **Whipple.** *
Arch. Int. Med. Am., **9**, 365; 1912
• et **12**, 637; 1913.
358. **Willitt.** * *Die behandlung der Melena vera und der Nabelblutungen der Neugeborenen Mit vit. K.*
Mschr. Kinder., **68**, 228; 1937.
359. **Wiles & Maurer.** *Antihemorrhagic factor of Mammalian liver fat.*
Science, **89**, 293; mars 1939.
360. **Weir, Butt & Snell.** *Vit. K clinique use further observations.*
Am. J. Digest., 485; novembre 1940.
361. **Walters.** *Control of hemorrhagic tendancis.*
Surg. Gynec., & Obst., **70**, 308; février 1940.
362. **Waddell, Guerry, Bray, Keller.** * *Possible effects of vit. K on prothrombin and clotting time in newly born infants.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **40**, 432; mars 1939.
363. **Warner.** *Theoretic and pratical consideration.*
Internat. Clin., **2**, 92; juin 1940.
364. **Werpi (H. J.).** * *Augmentation de prothrombine des nouveaux-nés par apport de vit. K à la mère, au moment de l'accouchement.*
Z. F. Gyn., **66**, 130; 1942.
365. **Widenbaner & Krebs.** * *Sur l'hypoprothrombinémie physiolog. chez certains mammifères.*
Moratschr. fur Kinder. T. 91, 3 avril 1942.
366. **Weill (P. E.).**
Bull. & Mem. Soc.; Med. Hop. Paris, **23**, 1001, 1046; 1906.

Z

367. **Ziffren, Owen, Hoffmann, Smith.** *Simple bedside test of prothrombin time for control of therapy.*
Am. Journ. Clin. Path. Techn. Suppl., **4**, 13; janvier 1940.
368. **Ziffren, Owen, Hoffmann, Smith.** *Control of therapy compensatory mechanism at law prothr. Levels.*
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **40**, 595.
369. **Zuckerman, Kognt, Jacobi & Cohen.** *Effect of bile et vit. K on experimentaly produced diathesis in human with total externa biliary fistula.*
Am. J. Dig. Dis., **6**, 332; juillet 1939.
370. **Ziegler, Osterberg & Hovig.** *Prothrombin changes in banked blood.*
J. A. M. A., **114**, 1341; avril 1940.